



TITLE:

銅化合物を用いた新規な求核置換
の開発に関する研究(
Dissertation_全文)

AUTHOR(S):

阿部, 肇

CITATION:

阿部, 肇. 銅化合物を用いた新規な求核置換の開発に関する研究. 京都大学, 1999, 博士(理学)

ISSUE DATE:

1999-03-23

URL:

<https://doi.org/10.11501/3149359>

RIGHT:

学位申請論文

阿部肇

学位申請論文

銅化合物を用いた新規な求核置換反応の
開発に関する研究

1998

京都大学大学院
理学研究科化学専攻

阿 部 肇

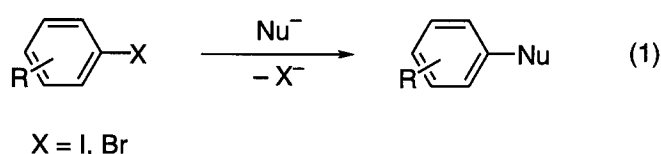
目次

第一部	銅を媒介とする不活性ハロアレーンの求核置換反応	
1.	序論	1
2.	結果と考察	
2-1.	分子間環化による 3-アミノイソキノリンの合成	5
2-2.	分子内環化による 3(2 <i>H</i>)-イソキノリノンの合成	14
2-3.	スルフィナートアニオンを用いた非対称ジアリールスルホンの合成	22
2-4.	チオシアナートアニオンを用いたチオシアン酸アリールエステルの合成	28
2-5.	チオスルホナートアニオンを用いたチオスルホン酸アリールエステルの合成	33
3.	結論	36
4.	実験	38
第二部	銅を媒介とする 1-ハロアルキンの求核置換反応	
1.	序論	52
2.	結果と考察	
2-1.	ハロゲン化銅(I)を用いたアセチレン炭素上のハロゲン交換反応	56
2-2.	スルフィン酸銅を用いたアルキニルスルホンの合成	61
2-3.	反応機構の検討	65
2-4.	その他のヘテロ元素求核種の使用	79
3.	結論	80
4.	実験	81
参考文献	注釈	89
謝辞		

第一部 銅を媒介とする不活性ハロアレーンの求核置換反応

1. 序論

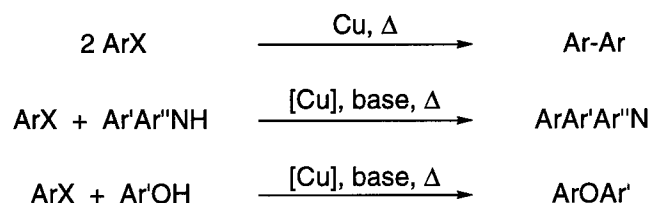
芳香族ハロゲン化物（以下、ハロアレーン）は、Meisenheimer 型中間体を安定化させる適当な電子吸引基を持たない限り一般の求核種に対し不活性であることから、式 1 に示される求核置換反応を実現するためには何か適当な工夫が



必要となる。還元力の強い求核種または触媒を用いる $\text{S}_{\text{RN}}1$ 機構を利用した手法、ベンザインを中間体とする手法などもよく知られるところであるが、それ以上に遷移金属を媒介として用いる手法は特に頻繁に用いられる。銅はそのような用途に際し最も古くより用いられている金属であり、1901 年に報告された Ullmann ジアリール合成[1]以来、Ullmann エーテル／アミン合成、Rosenmund-von Braun シアノ化、Hurtley 反応、Castro 反応といった人名反応(Scheme 1)を始めとして様々な有機合成が知られている[2,3]。それらの全体的な特徴としては、以下のものが挙げられる。

- 1) $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応では用いられなかった、電子吸引基を持たない不活性なハロアレーンを基質とすることができる。
- 2) ハロゲンの置換されやすさは $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ の順となり、これは多くの $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応とは逆の傾向である。
- 3) パラ、メタ位の置換基が、反応速度に与える影響は少ない。一方、オルト位の置換基はしばしば大きな影響を与え、多くの場合反応を加速する。カルボキシル基、ニトロ基等、配位性の置換基の場合にその効果は著しい。

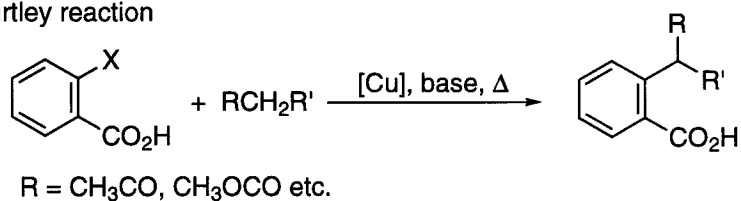
Ullmann reaction



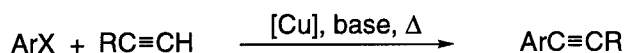
Rosenmund-von Braun cyanation



Hurtley reaction



Castro reaction



Scheme 1.

4) 反応を進行させるために、ある程度の加熱を必要とすることが多い。

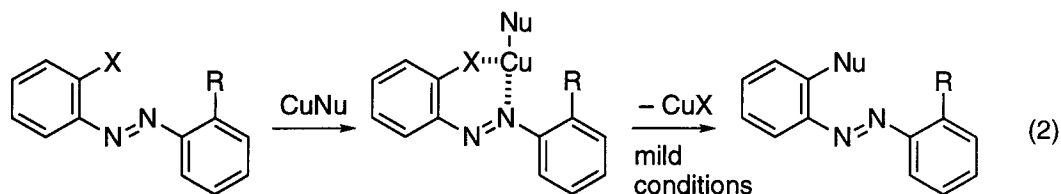
5) 銅化合物には安価なものが多く、コスト的に有利である。

このうち、4) は銅を用いた場合の弱点であり、求核種がある程度化学的に安定な物に限られてしまう原因の一つとなっている。加熱を要するのは主に、ハロアレーンと銅塩との親和性や反応性が決して高くはないこと、そして銅塩自体が自己集合して活性の低いポリマー状態を取りがちなこと、という二点に因る。従ってまず単純に考えられる改善策としては、銅塩に親和性の高いハロアレーンを用いる、あるいは銅塩を溶かし反応活性を高めるような溶媒を用いる、といったことが挙げられ、実際にそのような工夫によって反応性が向上した例が幾つか知られている。

Bacon らは塩化銅(I) CuCl によるブロモアレーンのハロゲン交換反応におい

て、ジメチルスルホキシド(DMSO)、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)などの非プロトン極性溶媒を用いた場合に若干の加速が見られること、基質のオルト位のニトロ基が大きな加速をもたらすことを報告した[4]。Rosenmund-von Braun シアノ化についても、*N*-メチル-2-ピロリジノン(NMP)[5]、DMF[6]や、オルト位のカルボキシル基による加速効果が報告されている[7]。活性メチレン化合物を用いる Hurlley 反応では、発見から半世紀ほどの間、基質は 2-ハロ安息香酸などのオルト位に強い配位性置換基を持つものに限られていたが[8,9]、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)[10]、DMSO[11]、DMF[12]、1,4-ジオキサン[13]などの極性溶媒を用いることで一般のハロアレーンにも拡張された。これらの例の中で非プロトン極性溶媒が有効であったのは、銅塩に対するその適度な溶解性と配位性に因るものと考えられる。溶解性だけであれば伝統的に使われてきたピリジン、コリジンなどの古典的な配位性溶媒の方がむしろ優れているが、それらは一方でその強い配位性から銅中心を強く覆ってしまい、かえって反応性を悪くしてしまうことがある[4,14]。これは配位性分子を添加した時でも同様である[4,11]（求核種の配位性が十分強い場合などに、逆に反応性を改善する場合もある[15,16]）。

ハロアレーン分子内の官能基が求核置換反応を加速している例としては、2-ハロアゾベンゼンを用いた研究(式2)が幾つかのグループによってなされている[17-20]。



Price らは配位子の位置、数によって Fig. 1 に示すような反応性の違いが現れることを明らかにした（後述）[17]。

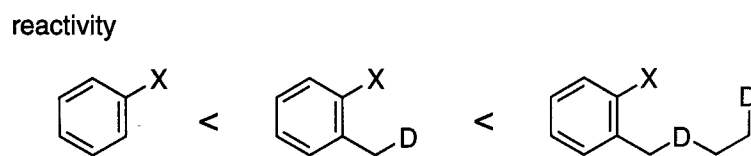
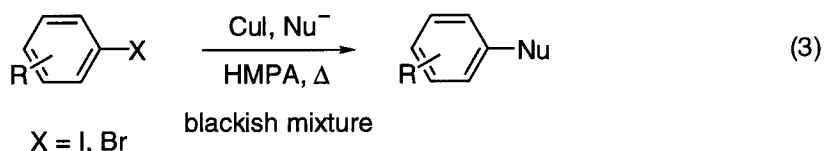


Fig. 1 D = donor atom

このように、銅を媒介とする芳香族求核置換反応の分野においても、反応条件の改善を目指した溶媒、基質について多くの検討が為されてきている。だが、そのほとんどは既存の人名反応等の枠の中にとどまっており、求核種、生成物が新規であるような合成反応へと結びつけた研究は、鈴木らのグループが着手するまでは皆無であった。

鈴木らは、温 HMPA とヨウ化銅(I) CuI がなす黒ずんだ溶液中において、各種ハロゲン、擬ハロゲン化物イオン[21]、ほか数種のヘテロ元素求核種[22-24]、炭素求核種[10,25-27]による不活性ハロアレーンの置換が容易に起こることを見出した(式 3)。この中には、これまで用いられなかった求核種による反応や新規なヘテロ環合成[23b,25,26]も含まれるなど、新規な合成経路の可能性が示された。



しかし、温 HMPA/CuI 系は求核種、銅塩の反応性を高める上では理想的であるが、求核種自体になお安定性を欠く場合、その分解、不均化等も促進してしまうことがある等[21d]、必ずしも万能ではないことも分かってきた。さらに近年、その毒性のために HMPA の入手、使用が相当難しくなっている[28]。本研究の狙いは、以上の議論を踏まえ、分子内の適当な部位に配位点を持つハロアレーン、あるいは適当な非プロトン極性溶媒の選択によって銅を媒介とし

た式 1 のタイプの反応をさらに検討し、特に求核種、生成物について新規な有機合成を開発することにある。

2. 結果と考察

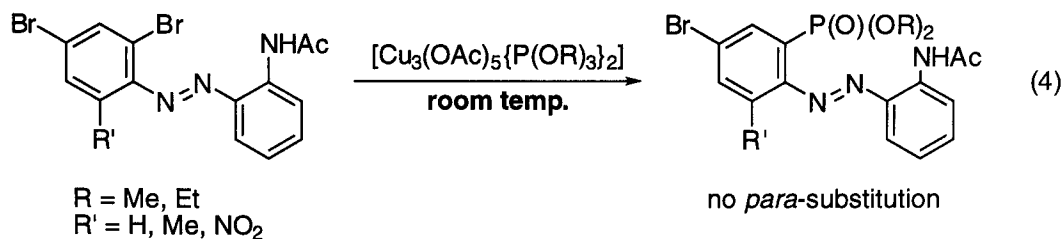
2-1. 分子間環化による 3-アミノイソキノリンの合成[29]

序論で述べたように、銅を中心に持つ化学種をハロアレーンの不活性な炭素－ハロゲン結合に接近させるために、オルト位に予め適当な配位性官能基を導入するという戦略は、基質に制約が生じるとは言え、新規な合成反応を探索する手がかりとして有望と思われる。

銅塩を媒介とする芳香族求核置換反応においてオルト位の官能基が特異的に置換を促進した例として、歴史的には Ullmann アミン合成[30]、Hurtley 反応[9](前章 Scheme 1)のそれぞれ最初の報告がまず挙げられる。これらはいずれも、カルボキシル基によって銅の炭素－ハロゲン結合への接近・活性化が容易になったものと考えられる。Hurtley はその報告中、2-ブロモ安息香酸エチル、4-ブロモ安息香酸、2-ブロモニトロベンゼンの場合ではいずれもカップリングが起きなかったとしており、それらの基質を用いた成功例は非プロトン極性溶媒が用いられるようになるまで待たねばならなかった[10-12]。

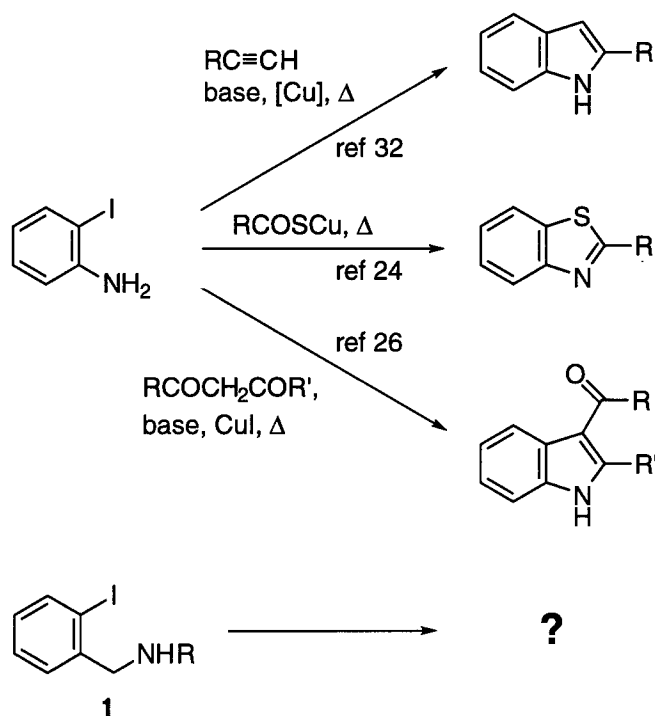
1970 年頃から錯体化学者を含む幾つかのグループが、2-ハロアゾベンゼンを基質とした銅化合物による置換反応の検討を行っている。中でも Price らは精力的に研究を行っており、適当な二ヶ所に配位点を持つ基質は一ヶ所のみの基質よりも反応性がさらに高く(前章 Fig. 1)、中には室温でもハロゲンの置換が起こる場合(例：式 4)があるという興味深い報告を行っている[17a]。式 4 の反応においては、オルト位の臭素のみが選択的に置換を受ける。

Price et al.



他のグループにもまた、非常に温和な条件下で求核置換が進行したという報告がある[18-20]。

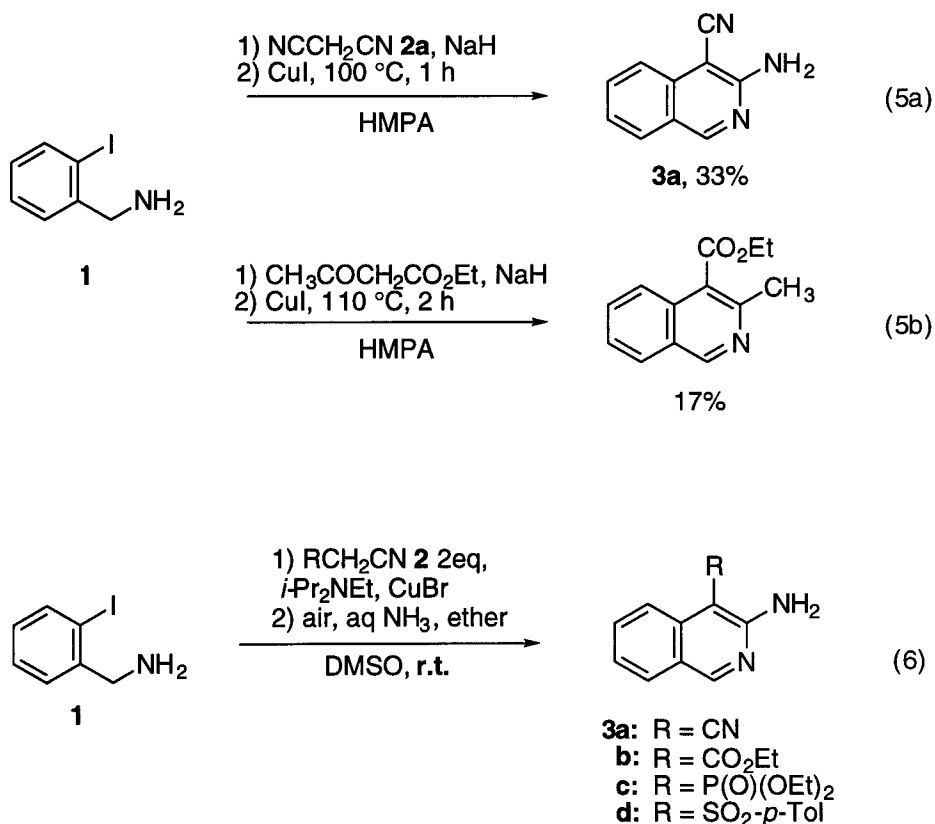
一方でオルト置換ハロアレーン、ヘテロ環合成へ向けた基質として用いられた研究も多い。銅を用いた例を挙げると、Castro らは彼らのアセチレン合成の系を用いて、2-ヨードアニリン、2-ヨードフェノールからインドール、ベンゾフランの各誘導体を合成している[31]。2-ヨードアニリンを基質とするヘテロ環合成について、幾つかの例を Scheme 2 に示す。



Scheme 2.

ここでオルト官能基効果と併せ考えると、その同族体である 2-ヨードベンジルアミン **1** は、含窒素ヘテロ環の原料としての有用性[32]に加え、さらに銅塩に対しての高い親和性が期待される。本章では **1** を基質とした、銅の媒介のもとに起こる分子間環化による新規な置換イソキノリン合成法について述べる。

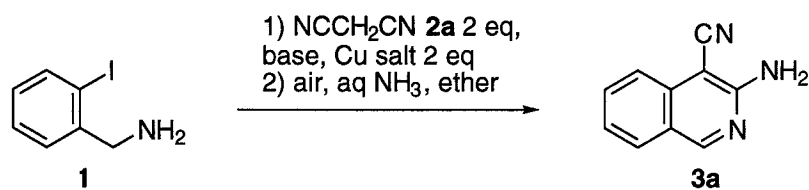
まず、分子間のカップリング反応を目指し、従来型の反応系中(HMPA、加熱)で 2-ヨードベンジルアミン **1** と数種の活性メチレン化合物を作用させたところ幾つかの基質について式 5 のように環化生成物を与えることを見出した。検討を重ねるうちに、マロノニトリル **2a** は室温下、強塩基なしでも式 5a に対応する反応を起こして 3-アミノ-4-シアノイソキノリン **3a** を与えることが分かり、興味を持たれた(式 6、R = CN)。室温下に銅の媒介によって求核置換反応されるハロアレーンに先述した 2-ハロアゾベンゼン以来の例であり、銅が炭素-ヨウ



素結合を活性化させる際にアミノメチル基が大きな役割を果たしていることが窺われる。**3a**の収率の向上を目指し、各反応条件について最適化を試みた結果を Table 1 に示す。塩基については炭酸カリウム、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(DBU)、三級アミン、*N,N,N',N'*-テトラメチルグアニジンの中で、三級アミンが特に良い結果を与えた。中でも、高い立体障害を持ち König Base として知られるジイソプロピルエチルアミンを DMSO 中で用いた場合に最も高い収率、82%で **3a** が得られた(Entry 13)。

溶媒は、DMSO、*N,N*-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、テトラヒドロフラン(THF)、エタノール、ベンゼンの中で、DMSO が適していることがわかった。エタノール中では黒褐色の沈殿が発生し、生じた **3a** は痕跡量にとどまった(Entry 8)。上記のいずれの場合も **1** の消失後にエーテル、アンモニア水を加え、空気と接触させながら攪拌することで酸化処理を行ったが、この処理の直前に存在する中間生成物について粗精製物の NMR と EI-MS のスペクトルを測定すると、ジヒドロ-3-アミノ-4-シアノイソキノリンと思われるピークが認められた。しかし、この化合物の安定性は悪く徐々に **3a** を含む混合物へと変わってしまうために、それ以上の同定の試みは失敗に終わっている。銅塩として、CuBr の代わりに CuCl、CuI、Cu(OAc)₂ を用いて検討を行ったが、**3a** の収率は低下した(Entries 6,7,14)。これは反応に際し銅上に基質の **1** 及びニトリル **2a** が配位する必要があり、その成否が銅周りの他の配位子あるいは銅塩の溶解性に左右されるためと考えられる。CuBr が適している理由は不明であるが、ほかに銅中心のルイス酸性、酸化還元電位などの微妙な違いが収率に反映しているのかもしれない。ZnBr₂、NiBr₂、Co(OAc)₂ といった銅以外の遷移金属の塩を代わりに用いた実験では **3a** は全く生成して来なかった。

Table 1. Effects of Bases and Solvents on the Yield of **3a**.^{a)}



entry	solvent	Cu salt	temp./°C	base(eq)	3a / % ^{b)}
1	DMI	CuBr	0	none	34
2	DMI	CuBr	0	K ₂ CO ₃ (4)	36
3	DMI	CuBr	0	pyridine(1.1)	12
4	DMI	CuBr	0	DBU(2)	43
5	DMI	CuBr	0	Et ₃ N(2)	70
6	DMI	CuCl	0	Et ₃ N(2)	23
7	DMI	CuI	0	Et ₃ N(2)	35
8	EtOH	CuBr	0	Et ₃ N(2)	trace
9	benzene	CuBr	r.t.	Et ₃ N(2)	28
10	THF	CuBr	r.t.	Et ₃ N(2)	40
11	DMSO	CuBr	r.t.	Et ₃ N(2)	78
12	DMSO	CuBr	r.t.	(Me ₂ N) ₂ C=NH(2)	6
13	DMSO	CuBr	r.t.	<i>i</i> -Pr ₂ NEt(2)	82
14	DMSO	Cu(OAc) ₂	r.t.	<i>i</i> -Pr ₂ NEt(2)	67
15 ^{c)}	DMSO	CuBr	r.t.	<i>i</i> -Pr ₂ NEt(2)	31

a) Reaction conditions: 1) **1** (0.5 mmol), **2a** (1.0 mmol), Cu salt (1.0 mmol), base, and solvent (2.5 mL) at room temperature for 1 h under an argon atmosphere. 2) aq 10% NH₃ (20 mL) and Et₂O (20 mL) was added and stirred overnight under air.
b) Isolated yield. c) Equimolar amount of **2a** (0.5 mmol) was used.

上記のように最適化された反応条件を用いて、他の α -置換アセトニトリル **2b-i** についても、**1** との縮合環化を試みた(式 6、Table 2)。

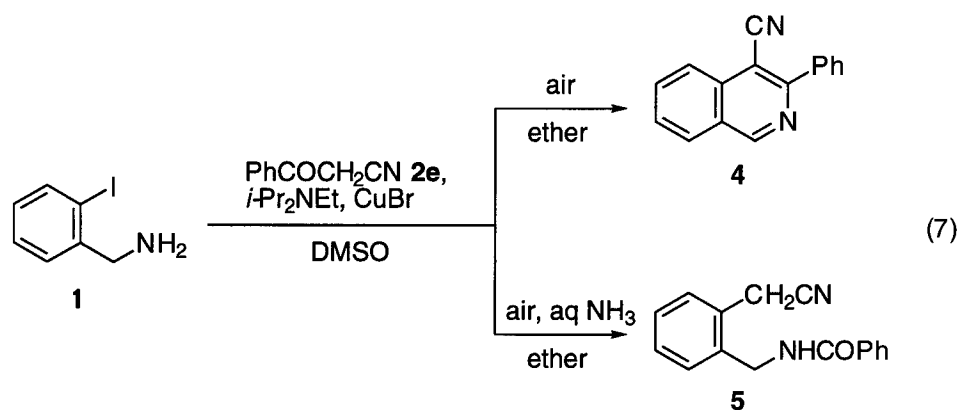
Table 2. Preparation of 3,4-Disubstituted Isoquinolines.^{a)}

entry	nitrile			<i>i</i> Pr ₂ NEt		product, % ^{b)}	
			equiv		equiv		
1	2a	NCCH ₂ CN	2	2	3a	82	
2	2b	NCCH ₂ CO ₂ Et	2	2	3b	32	
3	2b	NCCH ₂ CO ₂ Et	10	10	3b	46	
4	2c	NCCH ₂ SO ₂ - <i>p</i> -Tol	1.5	2	3c	23	
5	2d	NCCH ₂ P(O)(OEt) ₂	2	2	3d	24	
6 ^{c)}	2e	NCCH ₂ C(O)Ph	2	2	4	53	
7	2e	NCCH ₂ C(O)Ph	2	2	5	43	
8	2f	NCCH ₂ C(O)NH ₂	2	2		0	
9	2g	NCCH ₂ CH(OEt) ₂	2	2		0	
10	2h	NCCH ₂ C ₆ H ₄ -4-NO ₂	2	2		0	

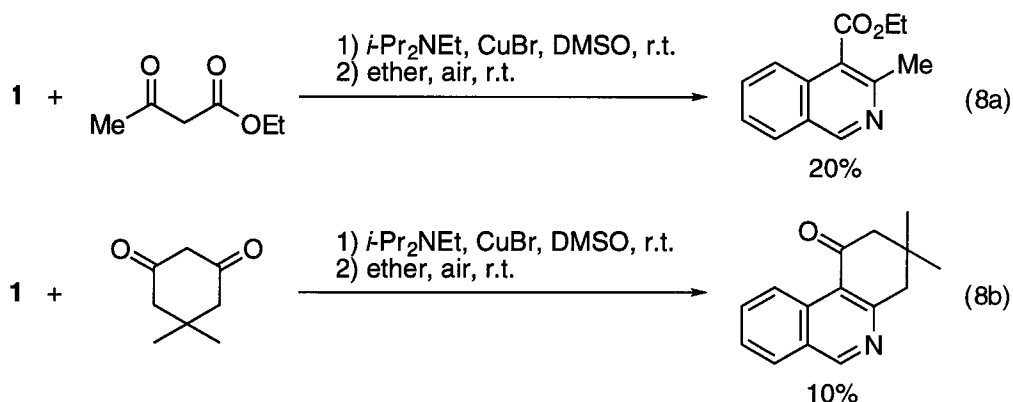
a) Reaction conditions: 1) **1** (0.5 mmol), **2**, CuBr (1.0 mmol), *i*Pr₂NEt, and DMSO (2.5 mL), stirred at roomtemperature for 1 h under an argon atmosphere. 2) 10% aq NH₃ (20 mL) and ether (20 mL) were added, stirred overnight under air. b) Isolated yield. c) Aqueous NH₃ was not used.

電子吸引基を持つ **2b-d** からは、収率は劣るものの期待された 4-置換 3-アミノイソキノリン **3b-d** が得られた。一方で、2-シアノアセトアミド **2f**、2-シアノプロパナールジエチルアセタール **2g**、*p*-ニトロフェニルアセトニトリル **2h** は環化生成物を与えなかった。ベンゾイルアセトニトリル **2e** を用いた場合は縮合の形式が変わり、さらに空気中の後処理の条件によって二通りの生成物が選択

的に得られた。すなわち、アンモニア水を加えなかった場合はイソキノリン **4** が、加えた場合は炭素－炭素結合が切れたアミド **5** が得られた(式 7)。いずれの場合も **1** のアミノ基はカルボニル炭素と縮合している。



低収率ではあるが、ニトリル基を持たない活性メチレン化合物のうち、同様の反応条件で **1** と作用して環化生成物を与えるものがあった(式 8)。

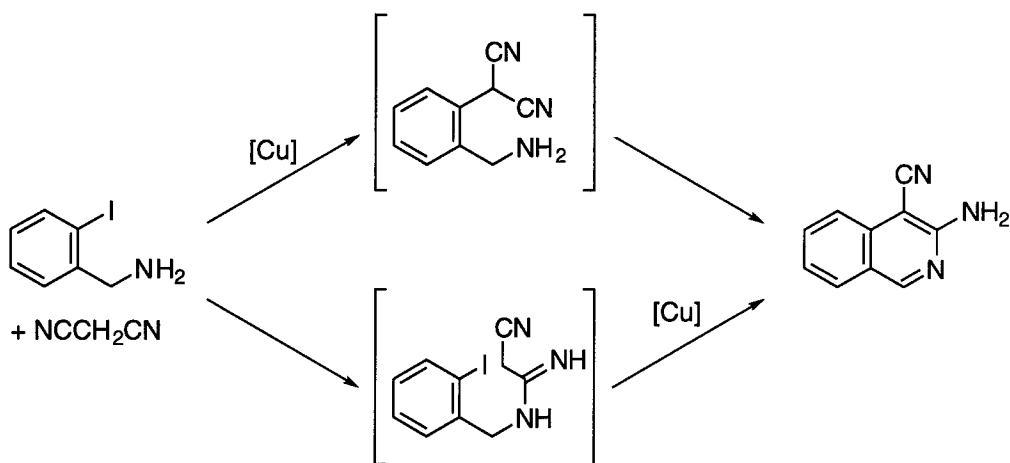


3b の合成についても反応条件の最適化を試みたが、CuBr の代わりに CuBr•SMe₂、CuI、CuCN を用いた場合、あるいは空気に接触させる代わりにヨウ素、クロラニルを酸化剤として加えた場合でも良い結果は得られていない。**2b** の量を大過剰にした場合に若干 **3b** の収率の向上が見られた(Table 2, Entry 3)。

触媒的条件下での反応も検討したところ、**3a** の合成について満足のいく結果が現れた。DMSO/28%アンモニア水/テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)

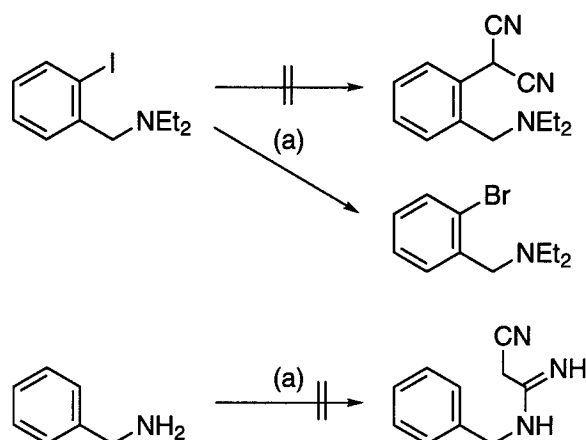
混合溶媒(5:5:1)中、**1** と **2a** を 1mol% の CuBr とともに空气中 3 日間攪拌したところ、84% の収率で **3a** を得ることができた。しかし **2b,c** を用いた検討ではかえって生成物が複雑になり、失敗に終わった。

今回の反応が非常に温和な条件下で進行する理由がアミノメチル基の作用によることは疑えない。機構の概略としてまず考えられるものは Scheme 3 に示したような、芳香環とメチレン部の縮合が先に起こる経路(上段)、そしてアミノ基とシアノ基の縮合が先に起こる経路(下段)の二通りであろう。銅を媒介としたアミンとニトリルからのアミジン合成がフランスの研究グループによって最近報告されている[33]。



Scheme 3.

しかし今回の反応の対照実験としてベンジルアミン、*N,N*-ジエチル-2-ヨードベンジルアミンについてそれぞれ同様の反応を試みても、Scheme 3 の中間体に相当するアミジン、およびアリールマロノニトリルは全く観測されず、CuBr の作用により *N,N*-ジエチル-2-ヨードベンジルアミンが *N,N*-ジエチル-2-ブロモベンジルアミンに変換されたのみであった(Scheme 4)。従って、Scheme 3 に示したような単純な段階的経路で進行している可能性は低いと思われるが、それ以上の示唆的な情報は得られておらず詳細は不明である。



a) Key: (a) CuBr, **2a**, *i*-Pr₂NEt, DMSO

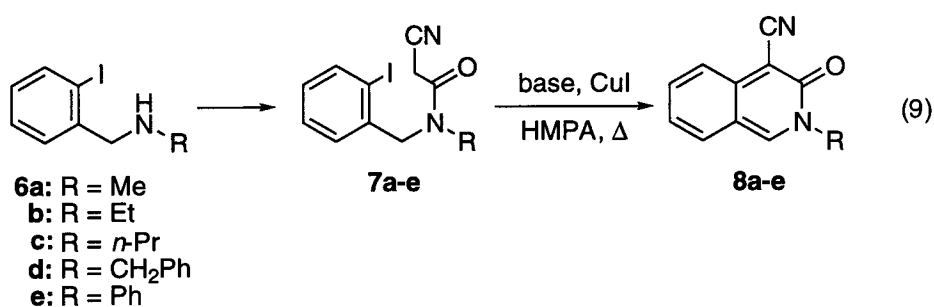
Scheme 4.^{a)}

今回の生成物である 3-アミノイソキノリン[34]は、抗癌作用などの生理活性[35]が期待される平面多核芳香族化合物への出発物質として有望とされている[36-38]。3-アミノイソキノリン生成の報告は、Teague、Roe による Hofmann 転位を利用した合成[39]に始まり、3-ニトロイソキノリンの還元[40]、2-シアノベンジルシアニドの非水酸触媒条件下の環化[38,41]、3-ハロイソキノリン[42]、3-メトキシまたは 3-トシロキシイソキノリン[37,43]の置換反応、2-(シアノメチル)安息香酸メチルまたは 2-(シアノメチル)ベンズアルデヒドと、アンモニアまたはアミンの縮合[44]、4-ヒドロキシイソキノリンへのジアゾカップリングに引き続く還元的切断[45]、酢酸銅(II)触媒下、アンモニアによる 8-置換 8-シアノヘプタフルベンの環再編成[46]、3,5-ジニトロベンズニトリルと α -フェニル-*N,N*-ジメチルアセトアミドとのカップリング[47]、3-アリールメチル-1-クロロ-1,3-ビス(ジメチルアミノ)-2-(アザプロペニウム)塩の環化反応[48]、そしてアリール酢酸アミドとニトリルの塩化ホスホリルによる縮合環化[49]が知られており全体的に強酸性条件下のことが多い。これらの手法では 1 位に官能基を持つ 3-アミノ

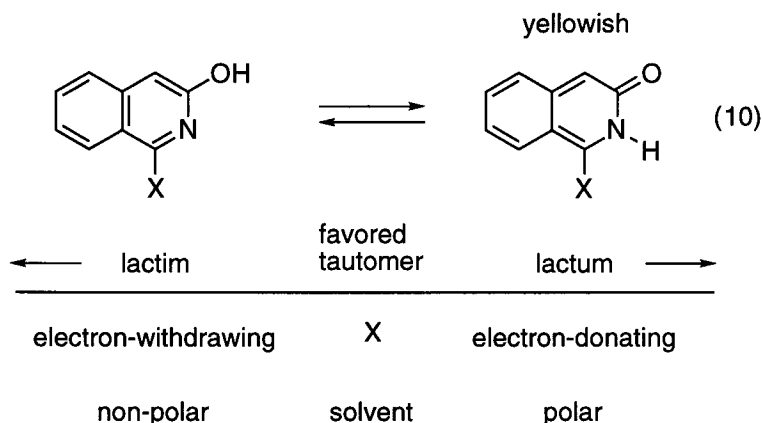
イソキノリンは比較的容易に得られるのだが、さらなる環の構築に有利な 4 位の官能基を持つ 3-アミノイソキノリンの合成は依然難しく、今回の手法が合成的に優る点である。本法では、対応する 2-ヨードベンジルアミンが得られれば、より多置換の 3-アミノイソキノリンへと容易に導くことができるであろう。

2-2. 分子内環化による 3(2*H*)-イソキノリノンの合成[50]

前章において、銅塩の媒介によって 2-ヨードベンジルアミン(1)が 3-アミノイソキノリン 3 合成の良い原料となることを示したが、分子内環化へ向けた出発物質としてもまた検討を行った。その結果、式 9 のように、二級の 2-ヨードベンジルアミン **6a-e** から調製された活性メチレン部位を持つ α -シアノアセトアミド **7a-e** を基質として、Hurtley タイプの置換反応を鍵とした分子内環化に成功した。先の分子間環化とは異なり若干の加熱を要したものの、銅塩の媒介下に 4 位に官能基を持つ 3(2*H*)-イソキノリノン **8a-e** を得ることができた。



イソキノリンのオキシ誘導体のうち、3(2*H*)-イソキノリノン[51]は式 10 のような 3-ヒドロキシイソキノリンとの平衡[52-56]を持つという点で特徴的である。



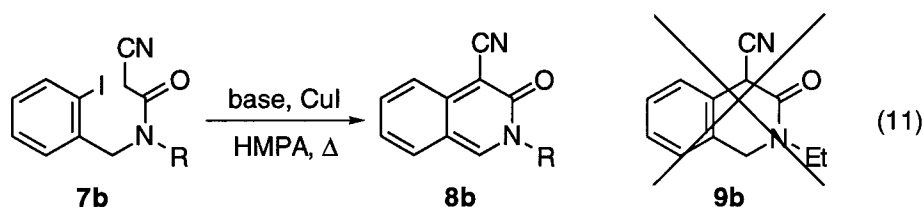
ピリドン骨格を持つこの種のラクタムーラクチム平衡[57]は DNA の自然変異の要因と言われる観点からも盛んに研究されているが[53,54]、この 3(2*H*)-イソキノリノンの場合、非極性溶媒、電子吸引基の存在はラクチム構造を、逆に、極性溶媒、電子供与基の存在はラクタム構造を有利にすることが知られている[52-56]。また、非極性溶媒中では水素結合による二量体が大なる比重を占めることがスペクトル的に確かめられている[53]。

3(2*H*)-イソキノリノンの合成例は 1956 年に Boyer らが 3-アミノイソキノリンをジアゾ化し、加水分解して得たものが最初である[52]。無置換の 3(2*H*)-イソキノリノンは酸化剤、光に対して不安定であり、その自動酸化や二量化などが研究されている[55,58-60]。また、*o*-キノノイド構造に着目した Diels-Alder 反応なども興味の対象となっている[58,61]。

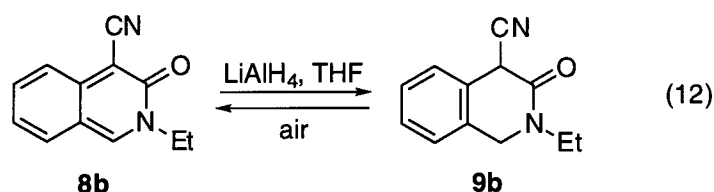
しかし、3(2*H*)-イソキノリノン骨格の合成は必ずしも容易ではない。2-アシルフェニル酢酸とアンモニア[55,56,59,61]または一級アミン[60-62]との縮合、3-アミノイソキノリンのジアゾ化[56]、3-ヒドロキシイソキノリンの異性化[58,63]、3-イソクロマノンとアミンの反応[59,61]、1,4-ジヒドロ-3(2*H*)-イソキノリノンの

脱水素[64]またはアルデヒドとの縮合[65]を伴った芳香族化、フェニル酢酸と二級ベンズアミドとの塩化ホスホリルによる縮合[66]および類似の分子内環化[67]、そして(2-アシルフェニル)アセトアミドの酸触媒による環化[68]が現在までその合成法として報告されている。しかし、原料の得やすさ、強い反応条件などの問題点から、特に官能基を持つ 3(2*H*)-イソキノリノンについての一般的な合成法は必ずしも確立していない。

今回、HMPA 中において、活性メチレン基を持つ基質 *N*-(2-ヨードベンジル)-*N*-エチル-2-シアノアセトアミド **7b** から水素化ナトリウム NaH によりアニオンを発生させ、ヨウ化銅(I) CuI の存在下に 120 °C で 3 時間攪拌したところ、ヨウ素が置換されて炭素-炭素結合を成す分子内環化が起きた。しかし単離された生成物は当初期待された 4-シアノ-2-エチル-1,4-ジヒドロ-3(2*H*)-イソキノリノン **9b** ではなく、さらに芳香族化した 4-シアノ-2-エチル-3(2*H*)-イソキノリノン **8b** のみであった(式 11、R = Et)。



8b は橙黄色の固体であり、その溶液は強い黄緑色の蛍光を呈する。THF 中、**8b** に水素化リチウムアルミニウム LiAlH_4 を作用させるとその 1、4 位が水素化され、無色の固体 **9b** を与えた(式 12)。**9b** は空气中、溶液状態で、あるいは固体状態でも長期保存下に空気酸化を受け橙黄色の **8b** に戻る。



式 11 について、**8b** の収率の向上を目的として溶媒と NaH の当量の最適化を試みた(Table 3)。

Table 3. Cyclization of Amide **7b** to 3(2*H*)-Isoquinolinone **8b**.^{a)}

entry	conditions			8b /%
	NaH, eq	CuI, eq	solvent	
1	2	0	HMPA	0 ^{c)}
2	1	1.5	HMPA	32
3	2	1.5	HMPA	61
4	2	4	HMPA	55
5	3	1.5	HMPA	25
6	5	1.5	HMPA	17
7	— ^{d)}	1.5	HMPA	43
8	2	1.5	NMP	48
9	2	1.5	DMF	64
10	2	1.5	TMU	43

a) Reaction conditions: **7b** (0.5 mmol) , NaH, CuI, solvent (2 mL) at 120 °C for 3 h under an argon atmosphere. b) Isolated yield. c) A complex mixture resulted. d) *t*-BuOK (2 equiv) was used as a base.

反応溶媒について四種類の非プロトン極性溶媒、HMPA、DMF、NMP、テトラメチル尿素(TMU)を試したうち、前二者中において比較的良い収率が得られた(Entries 3,8-10)。CuI 無しでは環化は起きなかったが(Entry 1)、大過剰に用いても収率の向上にはつながらなかった(Entry 4)。NaH の量は **7b** に対して 2 当量の使用が良く(Entries 2,3,5,6)、おそらく中間体として発生が期待される Hurlley 生成物 **9b** の活性メチン部位がさらに 1 当量の塩基を消費するためであろう。塩基として *t*-ブトキシカリウムを用いた場合はやや収率が低下した(Entry 7)。

アミド窒素上のエチル基を他のアルキル、アリール基に代えた基質 **7a,c-e** からも、それぞれ対応する 3(2*H*)-イソキノリノン **8a,c-e** を得ることができた (Table 4)。

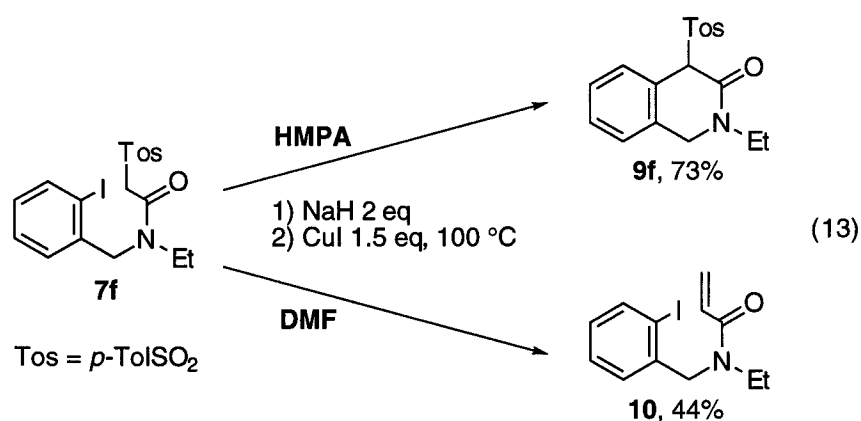
Table 4. Cyclization of Amides **7** to 3(2*H*)-Isoquinolinones **8** and Dihydro Derivative **9**.^{a)}

entry	amide 7		solvent	product	yield/% ^{b)}
	X	R			
1	7a	CN Me	HMPA	8a	40
2	7b	CN Et	DMF	8b	64
3	7c	CN <i>n</i> -Pr	DMF	8c	58
4	7d	CN CH ₂ Ph	HMPA	8d	34
5 ^{c)}	7e	CN Ph	DMF	8e	38
6 ^{d)}	7f	SO ₂ <i>p</i> -Tol Et	HMPA	9f	73
7	7f	SO ₂ <i>p</i> -Tol Et	DMF	10	44
8	7g	Cl Et	HMPA	— ^{e)}	0
9	7h	Ph Et	HMPA	— ^{e)}	0

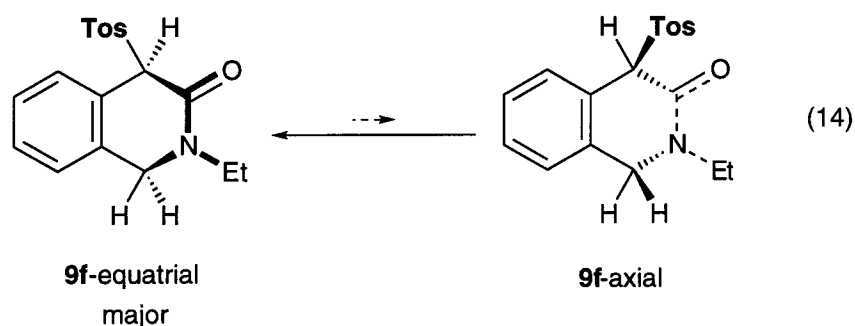
a) As for reaction conditions, see footnote a in Table 3. b) Isolated yield. c) Reaction temperature was 100 °C. d) Reaction time was 6 h. e) A complex mixture resulted.

α 位の置換基がシアノ基以外のアミド **7f-h** について調べたところ、多くの試みが失敗に終わった中で、HMPA 中、 α -トシルアセトアミド **7f** が環化生成

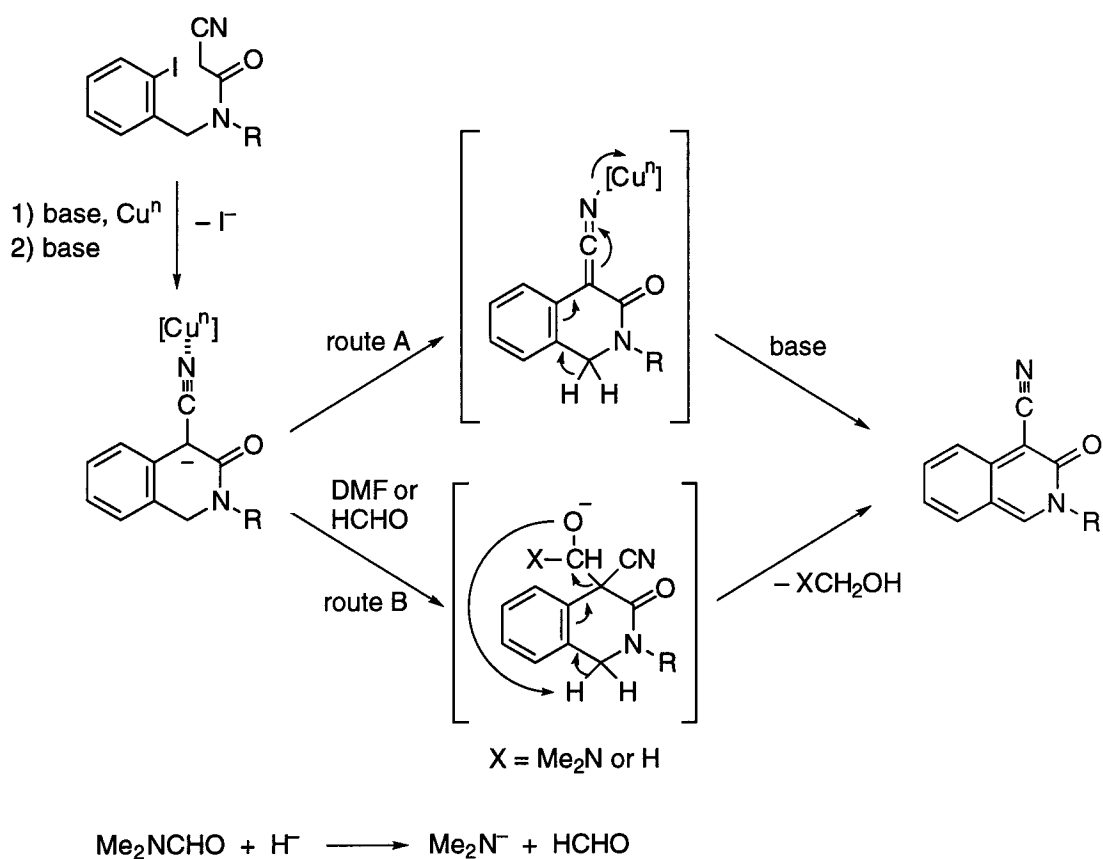
物を与えた(Entry 6)。しかし **7a-e** の場合とは異なり、芳香族化した **8f** は見られずに 1,4-ジヒドロ体 **9f** のみが単離された。一方、同じ反応を DMF 中で行った場合はトシル基の脱離を伴ったメチレン化[69]が起き、アクリルアミド **10** が 44%の収率で得られた(式 13)。



9f は **9b** とは異なり、空気中でも安定な化合物である。**9f** の NMR スペクトルにおいて、1 位のジアステレオトピックな 2 個のプロトン、および *N*-エチル基の α 位の 2 個のプロトン由来のピークはそれぞれ完全に分離しており、おそらく Tóth、Hazai らが提示している 1,4-ジヒドロ-3(2*H*)-イソキノリン骨格の二種類のボート型の平衡[70]のうち、嵩高いトシル基がエクアトリアル位に来るような異性体が非常に有利になっているものと考えられる(式 14)。**9b** の NMR スペクトルでは上記のプロトンは全く区別できず、式 14 に相当する異性化は速い平衡にあるのだろう。



基質 **7a-e** と **7f** について、最終生成物の骨格が異なるという結果が得られたが、一般の Hurtle 反応を念頭に置くと、基質 **7** から NaH と CuI の作用により分子内カップリングが起きて活性メチン化合物 **9** が生じ、さらにプロトンが引き抜かれる所までは等しい経路で進行し、その後脱水素の有無により分岐が生じるのではないかと予想する。今回得られた結果から、芳香族化の機構について以下の二通りの経路による説明を考えている(Scheme 5)。



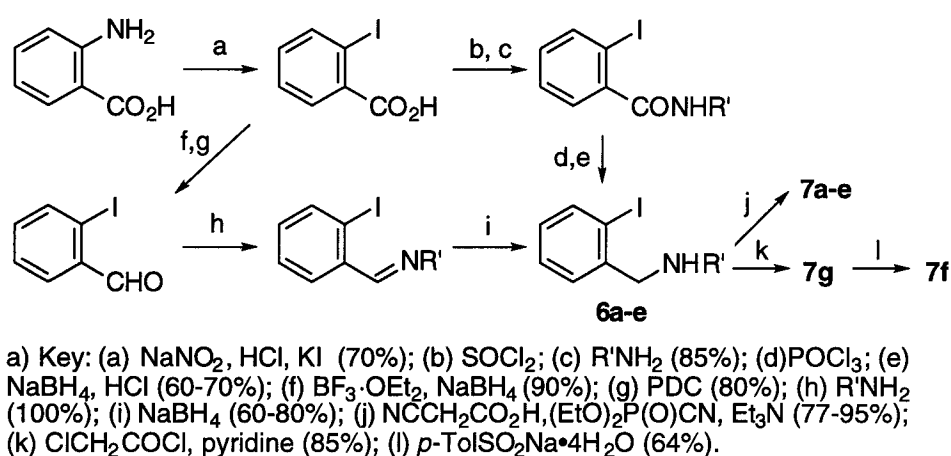
Scheme 5.

- a) 1 価または 2 価の銅によって、アニオンが酸化されて芳香族化する経路。シアノ基には銅へ電子が移る際の通路としての役割と、 α 位のラジカルを安定化させる効果[71]が期待できる。溶媒によって銅が再酸化される可能性がある。
- b) 溶媒分子、あるいはその NaH による分解生成物の付加、脱離を経る経路(DMF

の場合を示す)。1 位のプロトンは分子内的に引き抜かれる。トシル基が α 位にある場合は、その立体障害のために最初の付加の段階が不利となる。

NaH などの強塩基による 1,4-ジヒドロ-3(2*H*)-イソキノリノン誘導体の脱水素芳香族化について Hazai らのグループが研究を行っており[64]、経路 *b* は彼らの説を基にしている。

各環化反応の基質として用いたアミド **7a-h** は、アントラニル酸から出発して Scheme 6 に示す手法で合成した。途中、シアノアセチル化に際しては、Yamada らの開発したジエチルホスホリルシアニドによる手法[72]を用いた。ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)によっても高収率で **7** が得られるが、副成するジシクロヘキシル尿素の分離が困難であった。

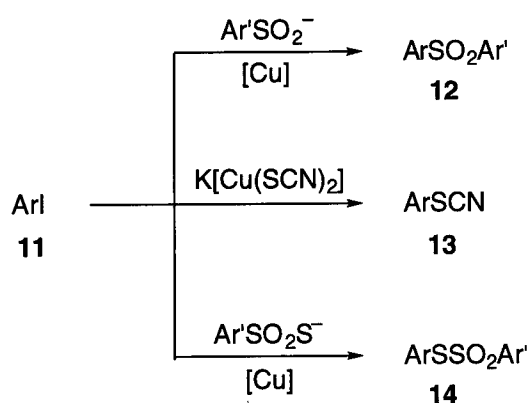


Scheme 6.^{a)}

アミド基の窒素原子はアミノ基の窒素に比べ配位性に劣るためか、前章で述べたような室温下の求核置換反応は見られなかった。しかし、電子吸引基を持たない不活性な芳香環上で置換が起きたことは、DMF、HMPA といった非プロトン極性溶媒の適度な溶解性、イオン性中間体の安定化効果などが特長として表れたものであろう。Scheme 5 のように、反応試剤として働いた可能性もあり、興味を持たれる。

2-3. スルフィナートアニオンを用いたジアリールスルホン合成[73]

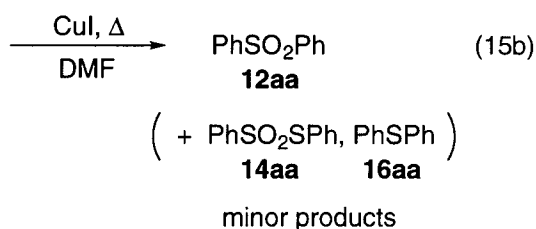
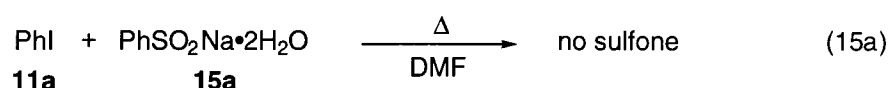
銅を媒介とするハロアレーンの求核置換反応において非プロトン極性溶媒はしばしば良好な結果をもたらしてきたが、その多くは既知の反応の改善にとどまっており、新しい有機合成法の開発を指向した研究は数が限られていた。DMF、HMPA などの非プロトン極性溶媒を、反応の可能性を広げると言う視点から含水アルコール、ピリジンなどのいわば古典的な極性溶媒と比べた場合、溶媒自体の反応性が低いという特長が挙げられる。古典的な極性溶媒中ではそのプロトン性、求核性などに由来した副反応のために失敗に終わっていたような、安定性に欠く試剤を用いた置換反応が非プロトン極性溶媒によって可能となる、すなわち反応試剤や生成物の分解よりも置換反応が優先する可能性が期待できる。また、適度な溶解性、大き過ぎない配位性も理想的である。本研究では安定性に劣る数種の硫黄求核種による各種ハロアレーン **11** の置換反応を非プロトン極性溶媒と銅塩を用いて検討した結果、スルフィナート、チオシアナート、チオスルホナートの各アニオンについて、ハロアレーンと縮合してそれぞれ非対称ジアリールスルホン **12**、アリールチオシアナート **13**、非対称ジアリールチオスルホナート **14** を与える新規な合成法の開発に成功した(Scheme 7)。



Scheme 7.

スルフィナートアニオン RSO_2^- は、ハロアルカンに対する求核種としてアルキルスルホン合成の際にしばしば使われる化学種である[74]。しかし、ハロアレンについてはその反応性の低さから、環上に電子吸引基が存在する基質[75]、ヘテロ環化合物[76]、ハロアズレン[77]についてスルフィナートによる置換反応が報告されているのみであり、一般の不活性なハロアレンまで拡張された例は知られていなかった。スルフィン酸は、室温でも溶液状態でゆっくり不均化を起こし、チオスルホナートとスルホン酸に変わってしまう[78]。また、スルフィン酸の水銀塩、パラジウム塩は熱的に分解して SO_2 を放出することが知られている[79]。本研究では、銅塩と非プロトン極性溶媒の使用によって、スルフィナートが分解する前に不活性なハロアレンと反応させ、非対称ジアリールスルホンを得ることができた。

DMF 中、ヨードベンゼン(**11a**)を単にベンゼンスルフィン酸ナトリウム(**15a**)と加熱しただけでは、置換生成物として期待されたジフェニルスルホン(**12aa**)は全く観測されない(式 15a)。ここで反応系にヨウ化銅(I) CuI を共存させると初めて置換反応が進行し、**12aa** が得られることを見出した(式 15b)。



12aa の収率の向上を目指して反応条件の最適化を試みた結果を Table 5 に示す。

Table 5. Effects of solvent and amount of reagents on the yield of sulfone **12aa**.^{a)}

entry	15a/eq	CuI/eq	solvent	products/% ^{b)}	
				sulfone 12aa	sulfide 16aa
1	1.0	1.5	DMF	36	3
2	1.4	1.5	DMF	39	4
3	1.6	1.5	DMF	60	7
4	1.8	1.5	DMF	44	8
5	1.6	0	DMF	0	0
6	1.6	0.5	DMF	33	8
7	1.6	2	DMF	45	7
8	1.6	3	DMF	48	16
9	1.6	1.5	HMPA	42	8
10	1.6	1.5	DMSO	46	7
11	1.6	1.5	DMI	29 ^{c)}	2
12	1.5	— ^{d)}	DMF	trace	trace
13 ^{e)}	1.4	1.5	DMF	46	19

a) Reaction conditions: PhI **11a** (1.0 mmol), PhSO₂Na•2H₂O **15a**, CuI, solvent (3 mL), 110 °C, 6 h under an argon atmosphere. At the end of reaction, no or little **11a** was observed, unless otherwise noted. b) Isolated yield. c) 39% of **11a** was recovered. d) Cu₂O (1.5 eq) was used instead of CuI. e) Pyridine (1.0 eq) was added.

11a に対し、**15a**、CuI とともに、それぞれ 1.6 当量、1.5 当量と適度な過剰量の使用が最も良い結果を与え(Entry 3)、それより減らしても逆に増やしてもスルホン **12aa** の収率の低下を招いた(Entries 1-8)。また、少量のジフェニルスルフィド **16aa**、ジフェニルチオスルホナート **14aa** の副生が認められており、副反応としてスルフィナートアニオンの分解が起こり **14aa** が生成、あるいはチオラートアニオン PhS⁻ が発生して **11a** と縮合し、**16aa** を与えたものと考えられる。溶媒として HMPA、DMSO、DMF、DMI を検討した中では DMF が最も良い結果を与えた(Entries 9-11)。HMPA、DMSO は加熱中に若干分解し、それぞれ強いアミン臭、スルフィド臭を呈した。CuI の代わりに Cu₂O を用いた場合、スルホン

12aa の生成はわずかにとどまった(Entry 12)。ピリジンを添加した時に **16aa** の収率が増したのはスルフィナートの分解が促進されたためであろう(Entry 13)。

続いて、基質のうち主にハロアレーン **15** を替えた場合の各種ジアリールスルホンの合成について検討した(Table 6)。

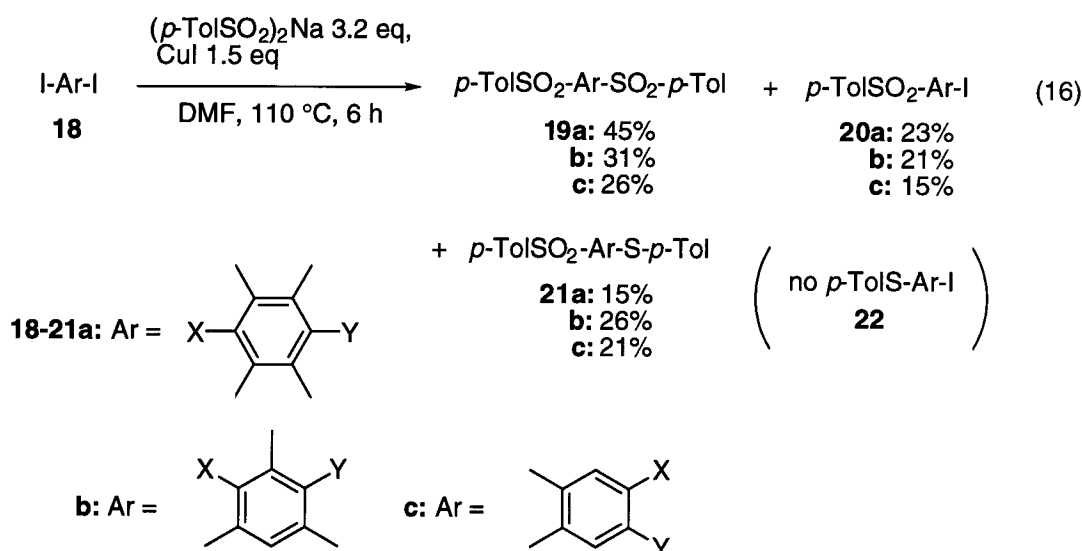
Table 6. Cu(I)-Assisted Coupling of Haloarenes and Arenesulfonates.^{a)}

		$\text{ArX} + \text{Ar}'\text{SO}_2\text{Na} \xrightarrow[\text{DMF, } \Delta]{\text{CuI}}$		$\text{Ar-SO}_2\text{-Ar}'$	
		15		12	
entry	haloarene ArX	sulfinate 15 Ar'	recovered haloarene/% ^{b)}	sulfone/% ^{b)}	
1	11a PhI	15a Ph	0	12aa	60
2	PhBr	15a	— ^{c)}	12aa	6
3	11b <i>p</i> -Tol-I	15b <i>p</i> -Tol	0(0 ^{d)})	12bb	63 (82 ^{d)})
4	11c C ₆ Me ₅ I	15b	34	12bc	58
5	11d 4-MeOC ₆ H ₄ I	15b	0	12bd	62
6	11e 2-OHCC ₆ H ₄ I	15b	trace	12be	67
7	11f 4-PhSC ₆ H ₄ I	15b	21	12bf	62
8	11g 4-PhS(O)C ₆ H ₄ I	15b	28(0 ^{d)})	12bg	20 (63 ^{d)})
9	11h 2-AcNHC ₆ H ₄ I	15b	0	12bh	94
10	11i 4-AcNHC ₆ H ₄ I	15b	33(33 ^{d)})	12bi	6 (46 ^{d)})
11	11j 2-iodothiophene	15b	trace	12bj	18 ^{e)}

a) Reaction conditions: ArI **11** or PhBr (1.0 mmol), **15** (1.6 mmol), CuI (1.5 mmol), DMF (3 mL), 110 °C, 6 h under an argon atmosphere. b) Isolated yield. c) Not determined. d) Copper(II) bis(*p*-toluenesulfinate) **17b** (0.75 mmol) was used instead of **15b**/CuI. e) *p*-Tolyl *p*-toluenethiosulfonate **14bb** was obtained as the major side product (20% based on **11j**).

立体障害(Entry 4)、電子供与基(Entries 3-5,7,10)、酸化的条件に弱い官能基(Entries 6,7)を持つハロアレーンについても、対応するスルホンへ変換することができた。一方、ブロモベンゼンを用いた場合はヨードベンゼン **11a** の時に比べ、スルホンの収率が目立って落ちた(Entry 2)。アセトアミド基はその位置により反応に大きな影響を与え、オルト体 **11h** のスルホン化は 94%と高収率であるのに対し、パラ体 **11i** は 6%しかスルホンを与えなかった(Entries 9,10)。これはアミド基の配位性に由来するものと思われ、すなわちオルト位にある場合は銅の炭素-ヨウ素結合への接近を助け、パラ位にある場合では逆に阻害したものであろう。スルホキシド基も同様の効果を示した可能性がある(Entry 8)。また、いくつかの場合で **12** に対応するジアリールスルフィド **16** (<7%)、対称ジアリールチオスルホナート **14aa** または **14bb**(Entry 11 を除き痕跡量以下)が副生しているのはやはりスルフィナートの分解に由来するものと考えられる。ヘテロ環化合物として試みたヨードチオフェン **11j** のスルホン化は収率 18%に終わった。

ジヨードアレーン **18a-c** から、同様の手法により対応するジスルホン **19a-c** を中程度の収率で得ることができた(式 16)。この検討はポリスルホンの合成を視野に入れて行ったものである。



ヨードスルホニルアレーン **20a-c**、スルホニルチオアレーン **21a-c** の副生を伴うが、ヨードチオアレーン **22** は見られない。これはスルフィナートの分解により生じると目されるチオラートアニオン $p\text{-TolS}^-$ が、基質 **18** と縮合して **22** を与えるよりもむしろスルホニル基で電子不足となった **20** を優先的に攻撃したためと考えられる。一方で **20** が得られることはまた、スルフィナートアニオンによる基質選択性は **18** と **20** に対して大きな差がないことを示唆しており、興味を持たれる。チオラートアニオンは銅の媒介を必要としない S_NAr 型、もしくは $S_{RN}1$ 型の置換反応を起こしているのかもしれない。

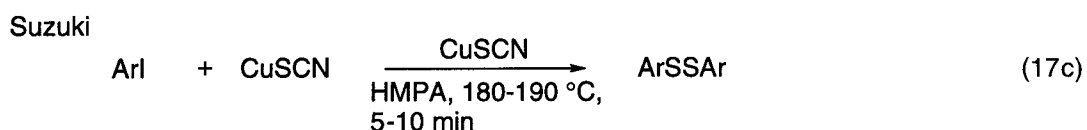
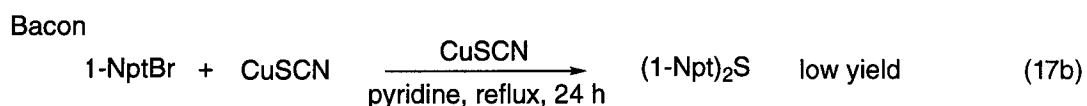
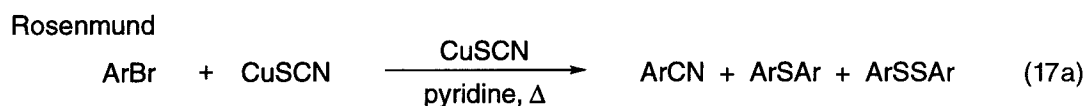
事前にビス(p -トルエンスルフィン酸)銅(II) ($p\text{-TolSO}_2$)₂Cu **17b**[80,81]を調製して用いることで、いくつかのスルホン **12** についてその収率に改善が見られた。**17b** は市販の塩基性炭酸銅を過剰のスルフィン酸と THF 中室温で終夜攪拌すると緑白色の安定な不溶性沈殿として得られ[80]、それをスルホン化剤とした場合 **12bb,bg,bi** の収率が大幅に向上した(Table 6、Entries 3,8,10、括弧内)。しかしこの **17b** の使用によってもヨードチオフエン **11j**、ジヨードアレーン **18a** のスルホン化は改善されなかった。

このように、銅塩／非プロトン極性溶媒系によって、不活性なハロアレーンの求核置換反応に際し、若干安定性に劣るスルフィナートを求核種として用いることに成功した。芳香族スルホン化合物[82,83]は一般に、スルフィドやスルホキシドの酸化、ハロゲン化スルホニルあるいはスルホン酸[84]による酸触媒下の求電子反応によって合成されることが多いが、それぞれ酸化もしくは酸性条件に弱い基質への適用は難しく、かつ求電子反応の位置選択性や原料の入手し易さ等に制約があるため、今回開発した非対称ジアリールスルホンの合成法はそれら古典的な手法の弱点を補うものとして意義があるものと思われる。

2-4. チオシアナートアニオンを用いたチオシアン酸アリールエステルの合成[85]

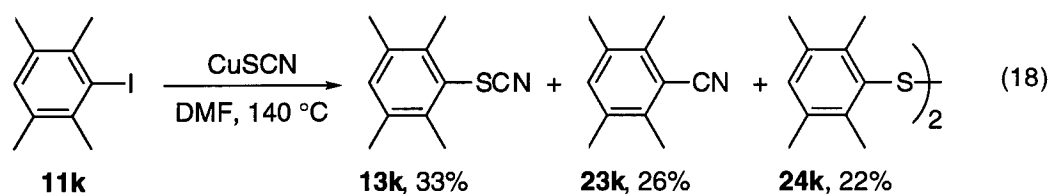
チオシアナートアニオン ^{-}SCN は擬ハロゲン化物イオンとしての性質を持ち、例えばハロアルカンからアルキルチオシアナートへ変換する際にその塩が求核的な反応試剤として用いられる[86,87]。チオシアン酸エステルは一般に、スルフェニルカチオンの等価体[86]、硫黄および窒素を含むヘテロ環の原料[88]として有機合成上優れた性質を持ち、また殺菌、殺虫作用を始めとする生理活性などもよく知られるところである[89]。

チオシアナートアニオンを電子吸引基を持たない不活性なハロアレーンと単純に作用させても置換反応は起こらない。光照射により電子豊富なクロロアレーンを NaSCN と反応させアリールチオシアナートを得た例があるが、その収率は非常に低かった[90]。過去に Rosenmund ら、Bacon らが、チオシアン酸銅(I) CuSCN によって不活性なハロアレーンをアリールチオシアナートに変換しようと試みているが、ハロゲン交換やシアノ化等における成功例とは対照的に、期待された化合物は全く得られず分解生成物のみが観測されている(式 17a,b)[4,91]。



最近 Clark らが活性炭に担持された CuSCN を用いて不活性なハロアレーンのチオシアノ化に初めて成功したが[92]、彼らの方法は大過剰の担持 CuSCN を調製、使用しており操作の煩雑さは否めない。CuSCN を用いる場合に解決すべき問題点は、専ら CuSCN および生成すべきアリールチオシアナートが、特に求核的な環境下において安定性に劣ることにある。先の式 17 はその特徴が現れた好例と言えよう。鈴木らは非プロトン極性溶媒の一つである HMPA を用いてチオシアノ化を試みたがやはり分解を避けることはできず、ジスルフィドが定量的に得られる反応へと展開させた(式 17c)[21d]。しかし、HMPA よりもなお求核性の低い非プロトン極性溶媒を用いてさらに CuSCN について別途に何らかの活性化を施せば、不活性なハロアレーンの置換に要する反応条件が緩和され、従ってアリールチオシアナートの生成が各化学種の分解に優先するのではないかと期待した。

溶媒として DMF を選び、CuSCN とヨードデュレン **11k** を加え攪拌しながら徐々に昇温した。懸濁液を 140 °C 近くまで昇温したところで薄層クロマトグラフィーに新しいスポットが現れ、槽温をそのまま固定して **11k** が消失したところで生成物を調べたところ、チオシアナトデュレン **13k** が生成していることが確認された(式 18)。副生物としてシアノデュレン **23k** とジスルフィド **24k** も認められたものの、ここにおいて従来の溶媒系では果たせなかったハロアレーンのチオシアナート化が実現したことで興味を持たれた。



13k の収率の向上を目指し各試薬、当量の最適化を試みた結果を Table 7 に示す。

Table 7. Effects of Reagents and Solvents on the Thiocyanation of Iododurene **11k**.^{a)}

entry	solvent	reagents (equiv)	recovered	ArSCN	ArCN	ArSSAr
			11k / $\%$ ^{b)}	13k / $\%$ ^{b)}	23k / $\%$ ^{b)}	24k / $\%$ ^{b)}
1	DMF	CuSCN (1.0)	0	33	26	22
2	DMF	CuSCN (2.0)	0	30	30	24
3	DMF	CuSCN (1.0), KSCN (1.0)	0	57	12	15
4	DMF	CuSCN (1.0), KSCN (2.0)	9	61	14	12
5	DMF	CuSCN (1.0), KSCN (3.0)	23	49	12	8
6	DMF	CuSCN (1.5), KSCN (1.5)	0	54	15	15
7	DMF	CuSCN (0.1), KSCN (1.0)	54	27	9	10
8	NMP	CuSCN (1.0), KSCN (1.0)	0	45	18	20
9	HMPA	CuSCN (1.0), KSCN (1.0)	0	0	25	51
10	DMI	CuSCN (1.0), KSCN (1.0)	0	28	16	49
11	DMF	CuSCN (1.0), NaSCN (1.0)	0	33	28	10
12	DMF	CuSCN (1.0), Ba(SCN) ₂ ·2H ₂ O (0.5)	0	30	31	33
13	DMF	CuSCN (1.0), NH ₄ SCN (1.0)	0	40	23	29
14	DMF	CuI (1.1), KSCN (1.1)	0	44	20	18

a) Reaction conditions: **11k** (2.0 mmol), solvent (5.0 mL), 140 °C, 12 h under an argon atmosphere.

b) Isolated yield based on **11k**.

溶解度と求核性の向上を目的として、1 当量のチオシアン酸カリウム KSCN を加えて同様に加熱したところ、80 °C 前後で銅塩が溶けて暗褐色の溶液を与えた。引き続き昇温するうちにやはり 140 °C 近辺で **13k** の生成が始まり、原料の

消失を確認した時点で後処理を行ったところ、**13k** の収率に向上が見られさらに副生物 **23k, 24k** の生成が若干抑えられた(Entry 3)。一方、KSCN を加えずに CuSCN の量のみを増やしても同様の改善は見られないことと併せると(Entry 2)、CuSCN と KSCN は系中で錯体 $K[Cu(SCN)_2]$ を形成[93]することによって溶解性、求核性が向上し、より良い反応性を示したものと考えられる。さらに KSCN の当量を増やしたが、**13k** の収率に大きな改善は見られずに **11k** の変換率が下がった。これは過剰の配位子により **11k** と銅中心との作用が逆に阻害されてしまったためであろう。溶媒として DMF に代えて NMP、HMPA、DMI(Entries 8-10)を、KSCN に代えて NaSCN、 $Ba(SCN)_2 \cdot 2H_2O$ 、 NH_4SCN (Entries 11-13)を、銅塩として CuSCN に代えて CuI(Entry 14)を用いた検討も行ったが良い結果は得られなかった。HMPA 中では鈴木らの結果[21d]と同様、溶媒の求核攻撃のために一旦生じた **13k** が分解してしまったものと思われる。

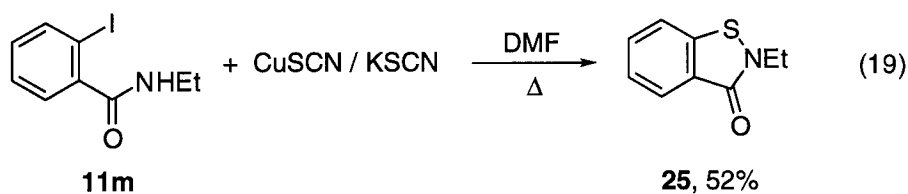
Entry 3 の条件を基に、ヨードアレーン **11b, d, f, h, i, l** についてチオシアノ化を試みた(Table 8)。アセトアミド基、フェニルチオ基といった官能性の基質を含め、中程度の収率でそれぞれ対応するアリールチオシアナート **13** に変換することができた。ハロアルカンとチオシアナート塩との反応でしばしば副生するイソチオシアナート[86]およびその分解生成物は、本反応では全く観測されなかった。前章のスルホン化において、2-、および 4-(アセトアミド)ヨードベンゼン **11h, i** の間で置換基の位置の違いが得られるスルホン **12** の収率に大きな差(それぞれ 94%、6%)を与えていたが、本チオシアナート化の場合では **13h, i** の収率は同程度であり、反応性の差は基質 **11h, i** の変換率(それぞれ 100%、44%)に現れているようだ(Entries 4,5)。

Table 8. Preparation of Aryl Thiocyanates **13** by Thiocyanation of Iodoarenes **11**.^{a)}

Arl + CuSCN/KSCN		140 °C	ArSCN + (ArCN + ArSSAr)			
11			13	23	24	
entry	iodoarene 11	conversion/%	products/% ^{b)}			
	Arl		ArSCN 13	ArCN 23	ArSSAr 24	
1	11b <i>p</i> -Tol-I	100	13b 52	6	11	
2	11d 4-MeOC ₆ H ₄ I	53	13d 34	0	6	
3	11f 4-(PhS)C ₆ H ₄ I	94	13f 39	10	6	
4	11h 2-AcNHC ₆ H ₄ I	100	13h 40	0	0	
5	11i 4-AcNHC ₆ H ₄ I	44	13i 33	0	0	
6	11k 2,3,5,6-Me ₄ C ₆ HI	100	13k 57	12	15	
7	11l 4-ClC ₆ H ₄ I	68	13l 43	5	10	

a) Reaction conditions: Iodoarene **11** (2.0 mmol), CuSCN (2.0 mmol), KSCN (2.0 mmol), and DMF (5.0 mL) stirred for 12 h at 140 °C, under an argon atmosphere. b) Isolated yield based on **11**.

本反応の環化反応への応用を試み、*N*-エチル-2-ヨードベンズアミド **11m** に同様の条件で CuSCN/KSCN を作用させたところ、2-エチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3(2*H*)-オン **25** を 52% の収率で得ることができた(式 19)。ここでは反応系中において、それ自身脱離基を含むチオシアナートアニオンが硫黄の両性イオン等価体として働いたことになる。



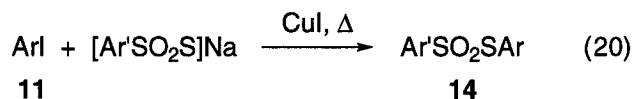
アリールチオシアナートの合成法[86,87]としては、チオシアノゲン[94,95]、ハロゲン化チオシアノゲン[95,96]、*N*-チオシアナトスクシンイミド[97]を利用した求電子置換反応、アレーンジアゾニウム塩[98]、*N*-アリールピリジニウム塩[99]、電子吸引基で活性化されたハロアレーン[100]のチオシアナートアニオンによる求核置換反応、硫黄化合物からの合成[86,87,101]、そしてアリールタリウム[102]、アリール亜鉛[103]の酸化チオシアノ化が挙げられる。これらの合成法もそれぞれ、用いる試薬の毒性、許容される基質や官能基の制限、反応の位置選択性、原料の入手などに由来した制約がなお残っており、特に基質となるヨードアレーンの入手が容易な場合に本法は有利かと思われる。

2-5. チオスルホナートアニオンを用いたチオスルホン酸アリールエステルの合成

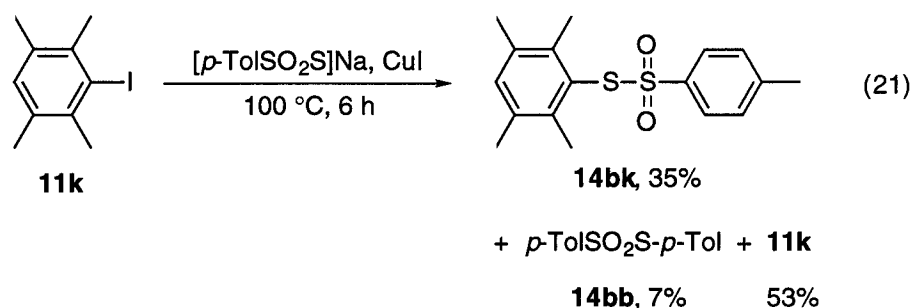
チオスルホナートエステル[104]は様々な求核種に対しスルフェニルカチオンの等価体として働き[105]、腐食性や悪臭もなく取り扱いも容易であることなど、様々な硫黄化合物への出発物質として優れた性質を持つ。また抗菌作用[106]などの生理活性も以前より注目されてきた。その合成[104]は対応するジスルフィドの酸化によるものが最も簡便だが、非対称のエステルを得る際は適当ではない。ここでは、前々章の非対称スルホン合成を踏まえ、ハロアレーンとチオスルホナートアニオンとの縮合により非対称チオスルホナートが得られないか検討を行った。

チオスルホナートアニオンは前章までに取り上げたスルフィナート、チオシアナートアニオンと同様に、ハロアルカンとカップリングしてチオスルホン酸アルキルエステルを与える求核種であるが[107]、やはり安定性、反応性に劣るために不活性なハロアレーンに対して用いられた例は知られていない。しかし

非プロトン極性溶媒の使用によって、低収率ながらも式 20 の反応が可能となることが分かった。



室温下、*p*-トルエンスルフィン酸ナトリウム **15b** の DMF 溶液に単体硫黄を混合すると、速やかに溶解無色のチオスルホン酸ナトリウム [*p*-TolSO₂S]Na 溶液を与える[108]。続いてヨードデュレン **11k** と CuI を加え徐々に昇温したところ、槽温を 100 °C まで加熱したところで *S*-(テトラメチルフェニル) *p*-トルエンチオスルホナート **14bk** の生成が見られた(式 21)。6 時間 100 °C で攪拌した後にその収率を調べたところ 35%であった。その際、原料の **11k** を 53%回収、ジ-*p*-トリルチオスルホナート **14bb** が **11k** を基準にして 7%の収率で得られた。



系中に硫化銅(II)と思われる黒沈が徐々に生じてくると、一方で、生成物 **14bk** が分解した場合に見込まれるジスルフィド、スルフィド、チオール、あるいはスルホンなどの生成が見られないことから、**11k** の変換率と **14bk** の収率が劣る主な要因は置換前のチオスルホナートアニオンの分解であり、生成した **14bk** の分解ではないと考える。同じ反応条件を **11b,l** に適用した結果も合わせ Table 9 に示す。

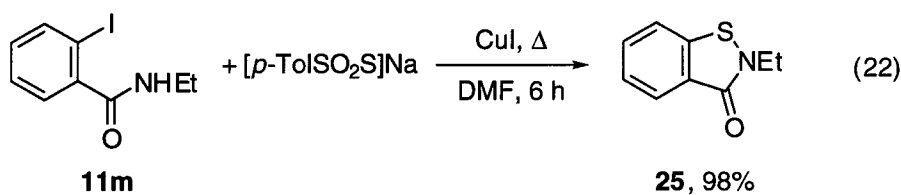
Table 9. Preparation of Thiosulfonate Esters **14** by CuI-mediated Thiosulfonation of Iodoarenes **11**^{a)}

Arl + [<i>p</i> -TolSO ₂ S]Na		$\xrightarrow[\text{DMF}]{\text{CuI, 100 } ^\circ\text{C, 6 h}}$	<i>p</i> -TolSO ₂ SAr + <i>p</i> -TolSO ₂ S- <i>p</i> -Tol		
11			14	14bb	
entry	iodoarene 11		conversion/%	products/% ^{b)}	
	Arl			<i>p</i> -TolSO ₂ SAr 14	<i>p</i> -TolSO ₂ S- <i>p</i> -Tol 14bb
1	11b	<i>p</i> -Tol-I	54	14bb 26	
2	11k	2,3,5,6-Me ₄ C ₆ HI	47	14bk 35	7
3	11l	4-ClC ₆ H ₄ I	31	14bl 9	trace

a) Reaction conditions: Sodium *p*-toluenesulfinate (6.0 mmol), elemental sulfur (6.0 mmol atoms), DMF (6 mL); **11** (4.0 mmol), CuI (4.0 mmol), at 100 °C for 6 h under an argon atmosphere. b) Isolated yield based on **11**.

残念ながら全体的に収率が低く合成面での魅力には欠けるのだが、表に示したチオスルホナートエステル **14bb,bk,bl** を得ることができた。

CuI の存在下に、*o*-ヨードベンズアミドアミド **11m** を系中で発生させたチオスルホナートアニオンと加熱すると速やかに環化が起こり、前章、チオシアナートを用いた式 19 の場合と同様にベンゾイソチアゾール **25** を与えた(式 22)。

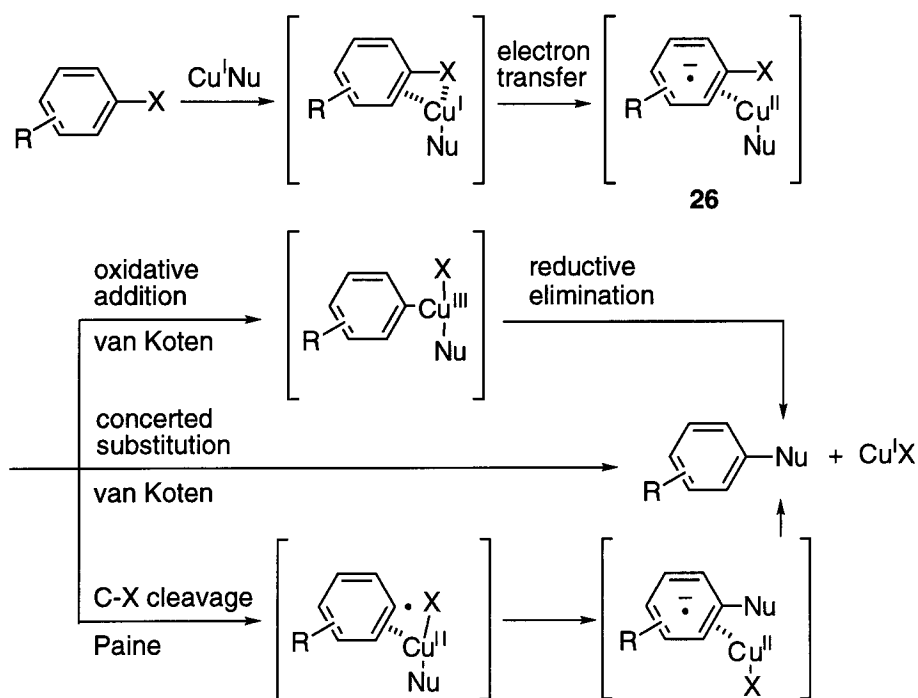


そのときの収率は 98% とほぼ定量的であり、Table 9 の結果からは思いがけず非常に高い。これはオルト位の強い置換基効果とチオスルホナートが含むスルフィナート部位の良好な脱離性が重なったことで、好ましい結果につながったのであろう。

3. 結論

銅に親和性を持つ基質、または適当な非プロトン極性溶媒を用いることで、古典的な反応条件下では知られていなかったハロアレーンの新規な求核置換反応を見出し、それらを基とするヘテロ環化合物、芳香族硫黄化合物の合成法の開発に成功した。反応性が改善された効果は、例えば 2-ヨードベンジルアミンが室温下、触媒条件で置換反応を受けたこと、また、チオシアナートアニオンによる置換が求核種や生成物の分解を抑えつつ実現したことなどに現れている。

不活性な芳香環上でハロゲン原子が置き換わる機構について、近年 Paine ら [7,109]、van Koten ら [110] が一電子移動型の “intimate electron transfer” 機構を提唱している (Scheme 8)。



Scheme 8.

彼らが共に想定しているのは、銅(I)中心が芳香環の C-X 結合に接近した状態で起こる電荷移動と、アニオンラジカル的な錯体 **26** である。炭素-ハロゲン結合が弱められた **26** から協奏的あるいは段階的に(van Koten)、またはラジカル的な錯体を経て(Paine)求核種(Nu)が銅上のハロゲン原子と置き換わる。この機構は序論で述べたオルト効果やハロゲン原子間の選択性などの反応全体の特徴をかなり良く説明しており、ここまで述べてきた本研究の置換反応も、ハロゲンが置換する段階は Scheme 8 に準じた機構を基に理解できるのではないかと考えている。

4. 実験

記載した融点は、ヤナコ製のホットプレート式融点測定器を用いて求め、未補正の値である。NMR スペクトルは Varian Gemini-200 型核磁気共鳴装置を用いて測定した。各サンプルは重クロロホルム溶液とし、化学シフトの値はテトラメチルシラン($\delta=0$)を内部標準として ppm 値を表記した。IR スペクトルは島津 FTIR-8100S 赤外分光光度計により KBr 法もしくは NaCl 板を用いた液膜法により測定した。マススペクトルは島津 GCMS QP-2000A 型質量分析計を用いて、70 eV のイオン化電圧で測定した。元素分析は京都大学化学研究所元素分析室に依頼した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーの充填剤は和光純薬より購入したワコーゲル C-200(100-200 mesh)を用いた。

THF、ジエチルエーテルは使用の直前にベンゾフェノンケチルより蒸留したものを用いた。他の反応溶媒は事前に文献中の方法によって乾燥・蒸留し[111]、モレキュラーシーブズとともに保管したものを用いた。各ハロゲン化銅(I)は、文献中の方法[111]により精製した後に用いた。チオシアン酸銅(I)は、使用前に室温で減圧乾燥を施した。塩基として用いたアミンは適当な乾燥剤を用いて乾燥・蒸留[111]したものを用いた。2-ヨードベンジルアミン **1** は 2-ヨードベンズアミドまたは 2-ヨードベンズニトリルをボラン-THF 溶液で還元[112]して得た。4-メチルフェニルスルホニルアセトニトリルは **2c** は、クロロアセトニトリルに 4-メチルベンゼンスルフィン酸ナトリウムを作用させて得た。ベンゾイルアセトニトリル **2e** は 2-ヒドロキシ-2-フェニルプロピオニトリル[113]を Jones 酸化して得た。他の置換アセトニトリル **2a,b,d,f-h** は、市販されているものを蒸留、または再結晶による精製を施した後に用いた。基質とした各ハロアレーンの内、ヨードベンゼン **11a** とブロモベンゼン **17a** は市販のものを減圧蒸留した後に用いた。4-ヨードトルエン **11b**、4-ヨードアニソール **11d**、2-ヨードチオフェン **11j**、4-クロロヨードベンゼン **11i** については市販のものを精製せずに用いた。ヨード(ペンタメチル)ベンゼン **11c**、ヨードデュレン **11k**、3,6-ジヨードデュレン **18a**、2,4-ジヨードメシチレン **18b**、4,5-ジヨード-*o*-キシレン **18c** は過ヨウ素酸/ヨウ素法[114]により対応する芳香環をヨウ素化して得た。2-ヨードベンズアルデヒ

ド **11e**、2-ヨードアセトアニリド **11m** は、アミド **7** を合成するスキーム 6 の過程で得た。4-ヨードジフェニルスルフィド **11f** は 4-クロロニトロベンゼンにチオフェノキシドアニオンを作用させて得られる 4-ニトロジフェニルスルフィドをギ酸アンモニウム／パラジウム炭素系で還元、ジアゾ化ののちヨウ化カリウムを加えて得た。4-ヨードジフェニルスルホキシド **11g** は **11f** を過酸化水素水によって酸化して得た。2-および 4-(アセトアミド)ヨードベンゼン **11h,i** は、過剰のトリエチルアミン存在下にヨードアニリンと塩化アセチルを縮合させて得た。上記以外、本文中に特に記述のない試薬についてはナカライテスク株式会社、和光純薬工業株式会社、東京化成工業株式会社より購入したものを特別な精製を行わずに用いた。

4-置換 3-アミノイソキノリン **3** の合成

典型例として、4-シアノ-3-アミノイソキノリン **3a** の合成について述べる。アルゴン雰囲気下、2-ヨードベンジルアミン **1** (0.117g, 0.5 mmol) の DMSO 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.129g, 1.0 mmol)、マロノニトリル **2a** (0.066g, 1.0 mmol)、CuBr (0.143g, 1.0 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌したところ、反応溶液が緑色から橙色に変化した。TLC で原料の消失を確認したのち、10%アンモニア水溶液 (20 mL)、ジエチルエーテル (20 mL) を加え、空気雰囲気下に終夜攪拌した。混合物を水で希釈し、ジエチルエーテル (5 mL x 4) によって抽出、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後に無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン／メタノール (100 : 1) を溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製、黄色の 3-アミノ-4-シアノイソキノリンを 0.069 g (82%) 得た。mp 171-172 °C (文献値[46] 168-169 °C)。¹H-NMR δ 5.35 (br s, 2 H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.72 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.83-7.88 (m, 3 H), 8.97 (s, 1 H); IR (KBr) 3410, 3320, 3210, 2200 (CN), 1645, 1575, 1150, 750 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) = 169 (100, M⁺), 142 (71), 115 (34); UV (CHCl₃) λ_{max} 284, 376 nm. Anal. Calcd for C₁₀H₇N₃: C, 70.99; H, 4.17; N, 24.84. Found: C, 70.86; H, 4.12; N, 25.05. 3-アミノ-4-(エトキシカルボニル)イソキノリン **3b**: yield 32%; yellow needles, mp 116-117 °C; ¹H-NMR δ 1.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 4.51 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 6.67 (br s,

2 H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.77 (dd, $J = 0.8, 8.0$ Hz, 1 H), 8.61 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H); IR (KBr) 3410, 3250, 3130, 1660, 1620, 1605, 1210, 1140, 805, 755 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 216 (100, M^+), 170 (61), 144 (42), 142 (65), 116 (48); UV (CHCl_3) λ_{max} 284, 388 nm. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 66.65; H, 5.59; N, 12.95. Found: C, 66.27; H, 5.57; N, 12.72.

3-アミノ-4-(4-メチルフェニルスルホニル)イソキノリン **3c**: yield 23%; yellow needles, mp 190-191 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ δ 2.36 (s, 3 H), 6.7 (br s, 2 H), 7.22-7.31 (m, 3 H), 7.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H); IR (KBr) 3460, 3290, 3130, 1640, 1620, 1585, 1555, 1480, 1435, 1285 (SO_2), 1135 (SO_2) cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 298 (39, M^+), 233 (100), 116 (30). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 64.41; H, 4.73; N, 9.39. Found: C, 64.45; H, 4.69; N, 9.63.

3-アミノ-4-(ジエチルホスフィノ)イソキノリン **3d**: yield 24%; yellow needles, mp 131-133 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ δ 1.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 6 H), 3.9-4.3 (m, 4 H), 6.7 (br s, 2 H), 7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.75 (dd, $J = 1.6, 8.1$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.92 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H); IR (KBr) 3370, 3290, 3170, 1620, 1460, 1435, 1220 (P=O), 1020 (P-O), 970 (P-O) cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 280 (87, M^+), 252 (17), 224 (37), 206 (41), 144 (100), 132 (30), 117 (40). Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$: C, 55.71; H, 6.11; N, 10.0. Found: C, 55.42; H, 6.08; N, 9.91.

4-シアノ-3-フェニルイソキノリン **4** の合成

1 とベンゾイルアセトニトリル **2e** の縮合によって得られる。方法は上記の **3** の合成に準ずるが、アンモニア水を使用しない。シリカゲルカラムクロマトグラフィーはヘキサン/酢酸エチルの混合溶媒(5:1)を溶離液とした。Yield 53%; yellow needles, mp 155-157 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ δ 7.52-7.64 (m, 3 H), 7.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.95 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 8.03-8.15 (m, 3 H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 9.48 (s, 1 H); IR (KBr) 2220(CN), 1620, 1555, 1385, 1260, 760, 700 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 230 (100, M^+), 202 (9). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2$: C, 83.46; H, 4.38; N, 12.17. Found: C, 83.54; H, 4.19; N, 12.33.

(2-ベンゾイルアミノメチル)ベンジルシアニド **5** の合成

1 とベンゾイルアセトニトリル **2e** の反応によって得られる。合成法は上記の **3** の合成に準ずる。構造は *N*-(2-ブロモベンジル)ベンズアミドから別途合成した標品との比較によって決定した。Yield 43%; colorless needles, mp 138-139 °C; ¹H-NMR δ 3.86 (s, 2 H), 4.64 (s, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 6.60 (br s, 1 H), 7.3-7.6 (m, 7 H), 7.75-7.81 (m, 2 H); IR (KBr) 3235 (NH), 2245 (CN), 1635 (C=O), 1555 (NH), 760, 700 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) 250 (15, M⁺), 231 (4), 145 (52), 129 (25), 105 (100), 77 (83). Anal. Calcd for C₁₆H₁₄N₂O: C, 76.78; H, 5.64; N, 11.19. Found: C, 76.86; H, 5.56; N, 11.20.

触媒量の CuBr による **3a** の合成

1(0.233 g, 1.0 mmol)、**2a**(0.198 g, 3.0 mmol)、CuBr(14.3 mg, 0.01 mmol)を DMSO(5 mL)、28%アンモニア水(5 mL)、テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA, 1 mL)の混合溶液に加え、空気中において3日間攪拌した。**1**の消失をTLCで確認後、上記と同様の後処理を行い**3a**を0.142 g(84%)得た。

N-(2-ヨードベンジル)-2-シアノアセトアミド **7** の合成

N-置換 2-ヨードベンジルアミン **6** (5.0 mmol)とシアノ酢酸(0.55 g, 6.5 mmol)の DMF(3 mL)溶液に、ジエチルホスホリルシアニド(1.1 g, 6.5 mmol)、トリエチルアミン(1.2 g, 12 mmol)を氷冷下加えた。30分後に氷冷槽をはずし、室温まで昇温しながらさらに攪拌を続けた。4時間後に反応溶液をベンゼン(20 mL)で希釈し、有機層を分離後、飽和炭酸カリウム水溶液、水、5%塩酸、飽和食塩水(各 10 mL)で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得られる残渣を、ヘキサン/酢酸エチルを溶媒として再結晶またはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し**7**を得た。

N-(2-ヨードベンジル)-*N*-メチル-2-シアノアセトアミド **7a**: yield 85%; colorless powder, mp 52-53 °C; ¹H-NMR δ 3.01, 3.04 (two s, 3 H), 3.48, 3.58 (two s, 2 H), 4.46, 4.70 (two s, 2 H), 6.96-7.20 (m, 2 H), 7.31-7.47 (m, 1 H), 7.83-7.93 (m, 1 H);

IR (KBr) 2210 (CN), 1665 (CO) cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 217 (24, $\text{C}_7\text{H}_6\text{I}$), 187 (100, $\text{M}^+ - \text{I}$). Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}$: C 42.06; H, 3.53; N, 8.92. Found: C, 42.04; H, 3.52; N, 8.86.

N-エチル-*N*-(2-ヨードベンジル)-2-シアノアセトアミド **7b**: yield 87%; colorless needles, mp 113-114 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ δ 1.19, 1.24 (two t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.31, 3.49 (two q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 3.43, 3.60 (two s, 2 H), 4.42, 4.69 (two s, 2 H), 6.94-7.46 (m, 3 H), 7.81-7.93 (m, 1 H); IR (KBr) 2260 (CN), 1645 (CO) cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 217 (35, $\text{C}_7\text{H}_6\text{I}$), 201 (100, $\text{M}^+ - \text{I}$). Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}$: C, 43.92; H, 3.99; N, 8.48. Found: C, 43.82; H, 3.98; N, 8.48.

N-(2-ヨードベンジル)-*N*-プロピル-2-シアノアセトアミド **7c**: yield 92%; colorless crystals, mp 84-86 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ δ 0.93, 0.94 (two t, $J = 7.4$ Hz, 3 H), 1.5-1.8 (m, 2 H), 3.18, 3.39 (two t, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 3.41, 3.59 (two s, 2 H), 4.43, 4.70 (two s, 2 H), 6.95-7.46 (m, 3 H), 7.82-7.93 (m, 1 H); IR (KBr) 2260 (CN), 1640 (CO) cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 217 (85, $\text{C}_7\text{H}_6\text{I}$), 215 (100, $\text{M}^+ - \text{I}$). Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}$: C, 45.63; H, 4.42; N, 8.19. Found: C, 45.45; H, 4.35; N, 8.15.

N-ベンジル-*N*-(2-ヨードベンジル)-2-シアノアセトアミド **7d**: yield 95%; colorless viscous oil, $^1\text{H-NMR}$ δ 3.50, 3.54 (two s, 2 H), 4.37, 4.50 (two s, 2 H), 4.64, 4.78 (two s, 2 H), 7.01-7.46 (m, 8 H), 7.81-7.93 (m, 1 H); IR (neat) 2260 (CN), 1670 (CO) cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 263 (28, $\text{M}^+ - \text{I}$), 217 (8, $\text{C}_7\text{H}_6\text{I}$), 91 (100, C_7H_7). Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{O}$: C, 52.33; H, 3.87; N, 7.18. Found: C, 53.1; H, 4.0; N, 7.3.

N-(2-ヨードベンジル)-*N*-フェニル-2-シアノアセトアミド **7e**: yield 77%; colorless needles, mp 134-135 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ δ 3.25 (s, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 6.89-7.10 (m, 3 H), 7.24-7.40 (m, 5 H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H); IR (KBr) 2260 (CN), 1670 (CO) cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 249 (100, $\text{M}^+ - \text{I}$), 217 (87, $\text{C}_7\text{H}_6\text{I}$). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}$: C, 51.08; H, 3.48; N, 7.45. Found: C, 51.18; H, 3.38; N, 7.43.

N-エチル-*N*-(2-ヨードベンジル)-2-(4-メチルフェニルスルホニル)アセトアミド **7f** の合成

(2-ヨードベンジル)エチルアミン **6b** (2.0 g, 7.3 mmol) と ピリジン (1.7 g, 22

mmol)をジクロロメタン(20 mL)中に溶かし、塩化クロロアセチル(1.1 g, 9.5 mmol)を氷冷下に滴下した。室温まで昇温し4時間攪拌した後に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え反応を終結させた。水層をジクロロメタン(10 mL x 2)で抽出後、合わせた有機層を5%塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去して無色油状の*N*-(2-ヨードベンジル)-*N*-エチル-2-クロロアセトアミド **3g**(2.1 g, 6.3 mmol)の粗精製物を得た。これをそのままエタノール(20 mL)に溶かし、4-メチルベンゼンスルフィン酸ナトリウム四水和物を加え(3.2 g, 13 mmol)終夜還流させた。水(30 mL)で希釈し、ベンゼン(20 mL x 2)で抽出後、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去した。ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒を溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、精製された無色油状の **3f**(1.85 g, 64%)を得た。¹H-NMR δ 1.14, 1.25 (two t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.43, 2.46 (two s, 3 H), 3.39, 3.57 (two q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 4.09, 4.31 (two s, 2 H), 4.58, 4.60 (two s, 2 H), 6.94-7.08 (m, 2 H), 7.27-7.42 (m, 3 H), 7.77-7.92 (m, 3 H); IR (neat) 1650 (CO), 1315 (SO₂), 1150 (SO₂) cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) 330 (100, M⁺ - I), 302 (77, M⁺ - C₇H₇SO₂), 217 (54, C₇H₆I), 91 (87, C₇H₇). Anal. Calcd for C₁₈H₂₀INO₃S: C, 47.27; H, 4.41; N, 3.06. Found: C, 47.39; H, 4.54; N, 2.91.

アミド **7** より 3(2*H*)-イソキノリノン **8** への環化

典型例として、4-シアノ-2-エチル-3(2*H*)-イソキノリノン **8b** の合成について述べる。

アルゴン雰囲気下に、水素化ナトリウム(60% オイルサスペンション, 40 mg, 1 mmol)をヘキサンで二度洗浄した後、DMF(2 mL)に懸濁させ、*N*-(2-ヨードベンジル)-*N*-エチル-2-シアノアセトアミド **7b**(164 mg, 0.5 mmol)を加えた。室温で10分間攪拌し、引き続いてCuI (143 mg, 0.75 mmol)を加え120 °Cで3時間攪拌した。TLCにより **7b** の消失を確認した後に室温まで空冷し、水(20 mL)で希釈、濾過した。濾物を水(20 mL x 3)で洗浄後、ソックスレー抽出器を用いて有機物をベンゼン(50 mL)中に取り出した。一方、濾液と洗液からベンゼン(20 mL x 2)で抽出を行い、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。両ベ

ンゼン溶液を合わせ、減圧下に溶媒を留去し、クロロホルム／メタノール(200:1)混合溶媒を溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより黄色の固体として 4-シアノ-2-エチル-3(2*H*)-イソキノリノン **8b**(63 mg, 64%)を得た。

Yellow needles, mp 198-199 °C; ¹H-NMR δ 1.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.52-7.71 (m, 3 H), 8.48 (s, 1 H); ¹³C-NMR δ 15.0, 47.5, 116.7, 122.4, 123.4, 129.0, 135.7, 144.5, 146.2; IR (KBr) 2210 (CN), 1645 (CO) cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) 198 (79, M⁺), 170 (100, M⁺ – CO); UV (CHCl₃) λ_{max} 452 nm; fluorescence spectrum (MeOH) λ_{max} 437 nm. Anal. Calcd. for C₁₂H₁₀N₂O: C, 72.71; H, 5.08; N, 14.13. Found: C, 72.37; H, 5.01; N, 14.09.

4-シアノ-2-メチル-3(2*H*)-イソキノリノン **8a**: yield 40%; yellow plates, mp 234-235 °C; ¹H-NMR δ 3.91 (s, 3 H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.55-7.74 (m, 3 H), 8.50 (s, 1 H); IR (KBr) 2210 (CN), 1655 (CO) cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) 184 (100, M⁺), 156 (95, M⁺ – CO). Anal. Calcd for C₁₁H₈N₂O: C, 71.73; H, 4.38; N, 15.21. Found: C, 71.45; H, 4.30; N, 15.18.

4-シアノ-2-プロピル-3(2*H*)-イソキノリノン **8c**: yield 58%; yellow needles, mp 169-170 °C; ¹H-NMR δ 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 1.94-2.0 (hextet, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 4.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.54-7.63 (m, 2 H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H); IR (KBr) 2210 (CN), 1645 (CO) cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) 212 (41, M⁺), 184 (7, M⁺ – CO), 170 (100). Anal. Calcd for C₁₃H₁₂N₂O: C, 73.57; H, 5.70; N, 13.20. Found: C, 72.9; H, 5.6; N, 13.0.

2-ベンジル-4-シアノ-3(2*H*)-イソキノリノン **8d**: yield 34%; yellow needles, mp 219-222 °C; ¹H-NMR δ 5.45 (s, 2 H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.4-7.7 (m, 8 H), 8.37 (s, 1 H); IR (KBr) 2210 (CN), 1650 (CO) cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) 260 (14, M⁺), 91 (100, C₇H₇). Anal. Calcd for C₁₇H₁₂N₂O: C, 78.44; H, 4.65; N, 10.76. Found: C, 78.19; H, 4.56; N, 10.63.

4-シアノ-2-フェニル-3(2*H*)-イソキノリノン **8e**: yield 38%; orange needles, mp 201-205 °C (dec); ¹H-NMR δ 7.0-7.8 (m, 9 H), 8.50 (s, 1 H); IR (KBr) 2210 (CN), 1655 (CO) cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) 246 (43, M⁺), 218 (50, M⁺ – CO), 91 (100). Anal. Calcd for C₁₆H₁₀N₂O: C, 78.04; H, 4.09; N, 11.38. Found: C, 77.0; H, 4.1; N, 11.1.

2-エチル-4-(4-メチルフェニルスルホニル)-1,4-ジヒドロ-3(2*H*)-イソキノリノン **9f** の合成

アルゴン雰囲気下、ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウム(5.50 mmol)に HMPA (2.5 mL)、*N*-(2-ヨードベンジル)-*N*-エチル-2-(4-メチルフェニルスルホニル)アセトアミド **7f**(1.14 g, 2.50 mmol)を加えた。室温で 10 分間攪拌して水素の発生の終了を確認後、CuI(0.96 g, 5.50 mmol)を加え 120 °C で 6 時間攪拌した。後処理は上記の **8** の合成の場合と同様に行い、1,4-ジヒドロ-3(2*H*)-イソキノリノン **9f** を無色の固体として得た。mp 185-186 °C; ¹H-NMR δ 1.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 3.38 (dq, *J* = 13.6, 7.1 Hz, 1 H), 3.73 (dq, *J* = 13.6, 7.1 Hz, 1 H), 4.15 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 4.83 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 4.95 (s, 1 H), 7.20-7.43 (m, 6 H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); IR (KBr) 1655 (CO), 1305 (SO₂), 1140 (SO₂) cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) 329 (1, M⁺), 146 (100). Anal. Calcd for C₁₈H₁₉NO₃S: C, 65.63; H, 5.81; N, 4.25. Found: C, 65.93; H, 5.72; N, 4.18.

4-シアノ-2-エチル-3(2*H*)-イソキノリノン **8b** の水素化による 4-シアノ-2-エチル-1,4-ジヒドロ-3(2*H*)-イソキノリノン **9b** の合成

過剰の LiAlH₄(29.1 mg, 0.768 mmol)の THF(3 mL)懸濁液に、氷冷下 **8b**(76.1 mg, 0.384 mmol)を加え、そのまま 2.5 時間攪拌した。5%塩酸(20 mL)を加えて反応を終結させ、ジクロロメタン(20 mL x 3)で抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をクロロホルムを溶離液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製、**9b** を黄色がかった白色の固体として得た(48.2 mg, 63%)。Mp 92-94 °C; ¹H-NMR δ 1.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 3.61 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 4.70 (s, 1 H), 7.24-7.56 (m, 4 H); IR (KBr) 2250 (CN), 1665 (CO) cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) 200 (8, M⁺), 129 (100). Anal. Calcd for C₁₂H₁₂N₂O: C, 71.98; H, 6.04; N, 13.99. Found: C, 72.06; H, 6.04; N, 13.96.

ヨードアレーン **11** のスルホン化による非対称ジアリールスルホン **12** の合成

1) スルフィン酸ナトリウムとヨウ化銅(I)を用いる手法

典型例として、4-(フェニルチオ)フェニル(4-メチルフェニル)スルホン **12bf** の合成について述べる。

アルゴン雰囲気下において、フェニル(4-ヨードフェニル)スルフィド **11f** (0.31 g, 1.0 mmol)、4-メチルフェニルスルフィン酸ナトリウム四水和物(0.40 g, 1.6 mmol)、CuI(0.29 g, 1.5 mmol)を DMF(3 mL)に加え、110 °C で 6 時間撹拌した。初期の反応混合物は緑白色を呈していたが、徐々に赤茶色に変わった。空冷後に水(10 mL)とベンゼン(10 mL)によって希釈し、不溶性の化学種を濾過によって除いた。水層からベンゼン(10 mL x 2)で抽出、各有機層を合わせ飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をヘキサン/酢酸エチル(4:1)を溶離液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製、(4-フェニルチオ)フェニル(4-メチルフェニル)スルホン **12bf** を無色の固体として得た(0.21 g, 62%)。Mp 135-136 °C; ¹H NMR δ 2.39 (s, 3 H), 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.39-7.52 (m, 5 H), 7.72-7.81 (m, 4 H); IR (KBr) 1320 (SO₂), 1156 (SO₂) cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%) 340 (100, M⁺), 201 (68). Anal. Calcd for C₁₉H₁₆O₂S₂: C, 67.03; H, 4.74. Found: C, 67.11; H, 4.69.

2) 銅(II)ビス(アレーンスルフィナート) **17b** を用いる手法

17b の調製

塩基性炭酸銅(approx. CuCO₃•Cu(OH)₂•H₂O; 12.0 g, 0.05 mol)と過剰の 4-メチルベンゼンスルフィン酸(46.9 g, 0.30 mol)を THF(100 mL)に加え、室温で終夜撹拌した。不溶性の粉末を濾取、THF で繰り返し洗浄後に室温で真空乾燥した。得られた緑白色の粉末をそれ以上の精製は行わずに以下の反応に用いた。IR (KBr) 1644, 997, 936 cm⁻¹

スルホン化の典型例として、4-(フェニルスルフィニル)フェニル(4-メチルフェニル)スルホン **12bg** の合成について述べる。

アルゴン雰囲気下、DMF 中に 4-ヨードジフェニルスルホキシド **11g**(0.33 g, 1.0 mmol)、**17b** (0.34 g, 0.75 mmol)を加え、110 °C において 6 時間撹拌した。前法と同様の後処理により、(4-フェニルスルフィニル)フェニル(4-メチルフェニ

ル)スルホン **12bg** を無色の固体として得た(0.22 g, 63%)。 Colorless crystals, mp 152-154 °C; $^1\text{H NMR}$ δ 2.39 (s, 3 H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.44-7.50 (m, 3 H), 7.60-7.65 (m, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); IR (KBr) 1327 (SO_2), 1159 (SO_2), 1046 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 356 (72, M^+) 340 (37), 308 (22), 201 (98), 139 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}_2$: C, 64.02; H, 4.52. Found: C, 64.05; H, 4.41.

ジフェニルスルホン **12aa**: colorless plates; $^1\text{H NMR}$ δ 7.45-7.61 (m, 6 H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 4 H); MS (EI) m/z (%) 218 (18, M^+), 125 (100).

ビス(4-メチルフェニル)スルホン **12bb**: colorless crystals; $^1\text{H NMR}$ δ 2.39 (s, 6 H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 4 H); MS (EI) m/z (%) 246 (24, M^+), 139 (100).

4-メチルフェニル(2,3,4,5,6-ペンタメチルフェニル)スルホン **12bc**: colorless plates, mp 146-148 °C; $^1\text{H NMR}$ δ 2.22 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.50 (s, 6 H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H); IR (KBr) 1298 (SO_2), 1146 (SO_2) cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 302 (19, M^+), 284 (47), 221 (83), 91 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{S}$: C, 71.49; H, 7.33. Found: C, 71.25; H, 7.33.

4-メトキシフェニル(4-メチルフェニル)スルホン **12bd**[115]: colorless plates, mp 105-106 °C; $^1\text{H NMR}$ δ 2.39 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); IR (KBr) 1599, 1497, 1320 (SO_2), 1300, 1267, 1152 (SO_2), 1107 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 262 (62, M^+), 155 (66), 123 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$: C, 64.10; H, 5.38. Found: C, 63.98; H, 5.34.

2-ホルミルフェニル(4-メチルフェニル)スルホン **12be**: colorless solid, mp 73-74 °C; $^1\text{H NMR}$ δ 2.42 (s, 3 H), 7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.71-7.80 (m, 4 H), 8.02 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 1 H), 8.18 (dd, $J = 7.3, 1.9$ Hz, 1 H), 10.87 (s, 1 H); IR (KBr) 1694 ($\text{C}=\text{O}$), 1318 (SO_2), 1159 (SO_2) cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 243 (35, $\text{M}^+ - \text{OH}$), 231 (80, $\text{M}^+ - \text{CHO}$), 181 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$: C, 64.60; H, 4.65. Found: C, 64.34; H, 4.62.

2-(アセトアミド)フェニル(4-メチルフェニル)スルホン **12bh**: colorless plates, mp

131-133 °C; ^1H NMR δ 2.22 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 7.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 9.54 (br s, 1 H); IR (KBr) 3335, 1700, 1586, 1526, 1321, 1294 (SO_2), 1148 (SO_2) cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 247 (17, $\text{M}^+ - \text{COCH}_3$) 182 (100), 134 (79). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$: C, 62.26; H, 5.23; N, 4.84. Found: C, 62.17; H, 5.10; N, 4.83.

4-(アセトアミド)フェニル(4-メチルフェニル)スルホン **12bi**: colorless solid, mp 200-201 °C; ^1H NMR δ 2.19 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.47 (br s), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H); IR (KBr) 3341, 1701, 1595, 1539, 1296 (SO_2), 1148 (SO_2) cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 289 (46, M^+), 247 (79), 108 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$: C, 62.26; H, 5.23; N, 4.84. Found: C, 62.30; H, 5.15; N, 4.83.

4-メチルフェニル(2-チエニル)スルホン **12bj**[116]: colorless solid, mp 105-107 °C; ^1H NMR δ 2.41 (s, 3 H), 7.07 (dd, $J = 4.8, 3.8$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H); IR (KBr) 1320 (SO_2), 1152 (SO_2) cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 238 (66, M^+), 139(100). Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$: C, 55.44; H, 4.23. Found: C, 55.48; H, 4.24.

ジスルホニルアレーン **19** の合成は、上記のスルホン化法 1) に従って行った。
4-メチルベンゼンスルフィン酸ナトリウム、CuI は基質のジヨードアレーン **18** に対しそれぞれ 3.2、3.0 当量用いた。

1,4-ビス(4-メチルフェニルスルホニル)-2,3,5,6-テトラメチルベンゼン **19a**: colorless solid, mp 206-208 °C; ^1H -NMR δ 2.43 (s, 6 H), 2.48 (s, 12 H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 4 H), 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 4 H); IR (KBr) 1289, 1142 cm^{-1} ; MS m/z (%) 442 (5, M^+), 424 (58), 222 (68), 207 (97), 91 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}_2$: C, 65.13; H, 5.92. Found: C, 64.83; H, 5.87.

1,3-ビス(4-メチルフェニルスルホニル)-2,4,6-トリメチルベンゼン **19b**: colorless solid, mp 170-171 °C; ^1H -NMR δ 2.41 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H), 2.77 (s, 6 H), 7.16 (s, 1 H), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 4 H); IR (KBr) 1302 (SO_2), 1150

(SO₂) cm⁻¹; MS *m/z* (%) 410 (6, M⁺ - H₂O), 363 (42, M⁺ - SO₂H), 254 (40), 208 (70), 91 (100). Anal. Calcd for C₂₃H₂₄O₄S₂: C, 64.46; H, 5.64. Found: C, 64.52; H, 5.62.

1,2-ビス(4-メチルフェニルスルホニル)-4,5-ジメチルベンゼン **19c**: colorless needles, mp 177-179 °C; ¹H-NMR δ 2.40 (s, 6 H), 2.42 (s, 6 H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 4 H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 4 H), 8.21 (s, 2H); IR (KBr) 1302 (SO₂), 1146 (SO₂) cm⁻¹; MS *m/z* (%) 350 (50, M⁺ - SO₂), 270 (51), 211 (61), 91 (100). Anal. Calcd for C₂₂H₂₂O₄S₂: C, 63.74; H, 5.35. Found: C, 63.84; H, 5.36.

ヨードアレーン **11** のチオシアノ化によるアリールチオシアナート **13** の合成
典型例としてチオシアナトデュレン **13k** の合成について述べる。

アルゴン雰囲気下、DMF(5 mL)にヨードデュレン **11k** (0.52 g, 2.0 mmol)、CuSCN(0.24 g, 2.0 mmol)、KSCN(0.19 g, 2.0 mmol) を加え 140 °C まで昇温した。12 時間攪拌後に空冷し、水(10 mL)とベンゼン(10 mL)によって希釈、生じた不溶性の化学種をセライト層を通して除いた。水層からベンゼン(10 mL x 2)で抽出、各ベンゼン溶液を合わせ水(20 mL)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、オイル状の残留物をヘキサンを溶離液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製、チオシアナトデュレン **13k** を無色の固体として得た(57%)。さらなる精製はヘキサン/ジクロロメタン混合溶媒からの再結晶によった。Colorless crystals, mp 48-49 °C; ¹H NMR δ 2.27 (s, 6 H), 2.52 (s, 6 H), 7.08 (s, 1 H); IR (KBr) 2150, 1465 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 191 (100, M⁺), 176 (43), 164 (71), 149 (49). Anal. Calcd for C₁₁H₁₃NS: C, 69.07; H, 6.85; N, 7.32. Found: C, 69.27; H, 6.92; N, 7.26.

(4-メチルフェニル)チオシアナート **13b**: colorless oil[96a]; ¹H NMR δ 2.38 (s, 3 H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H); IR (NaCl) 2157, 1493 cm⁻¹

(4-メトキシフェニル)チオシアナート **13d**: colorless solid, mp 32-33 °C (lit. 33-35 °C[117], 47-48 °C[96a]); ¹H NMR δ 3.83 (s, 3 H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H); IR (NaCl) 2157, 1495, 1254 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 165 (100, M⁺), 150 (80).

(4-(フェニルチオ)フェニル)チオシアナート **13f**: colorless oil; ¹H NMR δ 7.2-7.5

(m, 9 H); IR (NaCl) 2155, 1475 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 243 (100, M^+), 184 (46), 109 (34). Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NS}_2$: C, 64.16; H, 3.73; N, 5.76. Found: C, 64.29; H, 3.71; N, 5.46.

(2-(アセトアミド)フェニル)チオシアナート **13h**: colorless solid, mp 175-177 $^{\circ}\text{C}$; ^1H -NMR δ 2.30 (s, 3 H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 10.7 (br s, 1 H); IR (KBr) 3535, 2230, 1550 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 192 (21, M^+), 150 (100), 123 (18). Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$: C, 56.23; H, 4.19; N, 14.57. Found: C, 56.13; H, 4.08; N, 14.64.

(4-(アセトアミド)フェニル)チオシアナート **13i**: colorless needles, mp 190-191 $^{\circ}\text{C}$ (lit. [96a] 183-185 $^{\circ}\text{C}$); ^1H -NMR δ 2.21 (s, 3 H), 7.32 (br s, 1 H), 7.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2153, 1674, 1588, 1318 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 192 (28, M^+), 150 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$: C, 56.23; H, 4.19; N, 14.57. Found: C, 56.83; H, 4.34; N, 14.27.

(4-クロロフェニル)チオシアナート **13l**: colorless solid, mp 31-32 $^{\circ}\text{C}$ (lit. [96a] 32-34 $^{\circ}\text{C}$); ^1H -NMR δ 7.39-7.51 (m, 4 H); IR (NaCl) 2161, 1478, 1092 cm^{-1} .

同様の反応条件で *N*-エチル-2-ヨードベンズアミド **11m** を CuSCN/KSCN と作用させると、2-エチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3(2*H*)-オン **25**[118]が黄色がかった油状物として得られる。収率 52%。 ^1H NMR δ 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 3.96 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 7.3-7.7 (m, 3 H), 8.0-8.1 (m, 1 H); IR (neat) 1650 cm^{-1}

ヨードアレーン **11** とアレーンチオスルホナートとの縮合によるジアリールチオスルホナート **14** の合成。

典型例として、4-メチルベンゼンチオスルホン酸-*S*-(2,3,5,6-テトラメチル)フェニルエステル **14bk** の合成について述べる。

アルゴン雰囲気下に、DMF (6 mL)、4-メチルベンゼンスルホン酸ナトリウム無水物、1.07 g, 6.0 mmol) と単体硫黄(0.19 g)を室温で 30 分間攪拌し、無色の溶液を得た。そこへ CuI (0.76 g, 4.0 mmol)、ヨードデュレン(1.04 g, 4.0 mmol)を加え、100 $^{\circ}\text{C}$ にて 6 時間攪拌した。空冷後に水(10 mL)とベンゼン(10 mL)によって

希釈し、不溶性の化学種をセライト層を通して除いた。水層からベンゼン(10 mL x 2)で抽出、各ベンゼン溶液を合わせ水(20 mL)、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。溶離液は最初はヘキサンのみで始め、未反応の **11k** を流出させた後に酢酸エチルの比率を徐々に上げ、残りの生成物を分取した。精製された 4-メチルベンゼンチオスルホン酸-*S*-(2,3,5,6-テトラメチルフェニル)エステル **14bk** を無色の固体として得た(0.45 g, 35%)。mp 129-131 °C; ¹H-NMR δ 2.10 (s, 6 H), 2.18 (s, 6 H), 2.44 (s, 3 H), 7.06 (s, 1 H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H); IR (KBr) 1331, 1148 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 320 (6, M⁺), 164 (100). Anal. Calcd for C₁₇H₂₀O₂S₂: C, 63.71; H, 6.29. Found: C, 63.72; H, 6.42.

4-メチルベンゼンチオスルホン酸-*S*-4-メチルフェニルエステル **14bb**: ¹H-NMR δ 2.38 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 7.12-7.27 (m, 6 H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); IR (KBr) 1323, 1138 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 278 (5, M⁺), 139 (100).

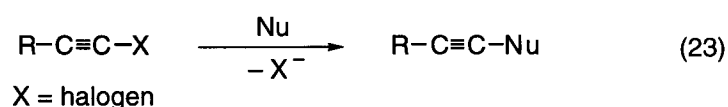
4-メチルベンゼンチオスルホン酸-*S*-4-クロロフェニルエステル **14bl**: yield 9%; colorless crystals, mp 88-89 °C; ¹H-NMR δ 2.43 (s, 3 H), 7.21-7.32 (m, 6 H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H); IR (KBr) 1323, 1138, 1076 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* 300 (4, M⁺), 298 (9, M⁺), 155 (42), 139 (27), 91 (100). Anal. Calcd for C₁₃H₁₁ClO₂S₂: C, 52.25; H, 3.71. Found: C, 52.17; H, 3.53.

同様の反応条件で *N*-エチル-2-ヨードベンズアミド **11m** を 4-メチルベンゼンチオスルホン酸ナトリウム無水和物、単体硫黄と作用させると、2-エチル-1,2-ベンズイソチアゾール-3(2*H*)-オン **25** が得られる。収率 98%。

第二部 銅を媒介とした 1-ハロアルキンの求核置換反応

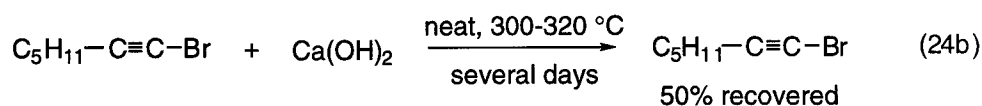
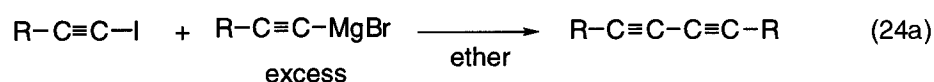
1. 序論

式 23 のように表される 1-ハロアルキンの求核置換反応[119,120]は、ハロアルカン、ハロアルケン、ハロアレーン等の置換反応に比べ、その進歩、研究は著しく遅れている。



1899 年、Nef により種々のアセチレン誘導体の合成、反応性に関する論文が著されており、その中で 1-ハロアルキンの反応について多くの記述がある[121]。彼はヨードエチニルベンゼンを始めとする数種の 1-ハロアルキンに対し、KOH、EtONa、KCN、アニリン、三級アミンといった求核的な試剤を作用させたが、望んだ置換生成物はほとんど得られず付加、加水分解、ポリマー生成といった結果に終わっている。わずかにマロン酸エステルと亜鉛粉末をヨードエチニルベンゼンと作用させたときの生成物について、(フェニルエチニル)マロン酸エステルと(フェニルビニル)マロン酸エステルの混合物が生成したのではないかと予想しているが確実な証拠は得ていない[121]。1926 年に Grignard らが発表した論文の中でも 1-ハロアルキンが取り上げられた[122]。

1926 Grignard et al.

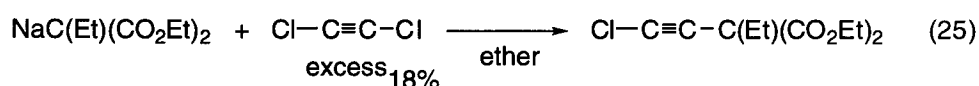


彼らは 1-ハロアルキンに、同じ炭素骨格を持つアルキニル Grignard 試薬を作

用させ、カップリング生成物として対称 1,3-ジインを得ているが(式 24a)、非対称 1,3-ジインが同じ手法で選択的に得られるかどうかはハロゲン－金属交換が起こる可能性を考えると多分に疑わしい。また、同著中にある式 24b は 1-ハロアルキンの反応性の一つの側面を示す好例であろう[122]。

1943 年に Ott らにより、確実にクロスカップリングと言える、ナトリウムエチルマロン酸エステルを用いた炭素－炭素結合生成反応が報告された(式 25)[123]。

1943 Ott et al.



一方で、ヘテロ元素求核種による置換はさらに時代を下り 1960 年代になってようやく達成された。それは DMF 等の非プロトン極性溶媒の普及に因るところが大きい。Miller らは 1-ハロアルキンがチオラートアニオンと速やかに反応してアルキニルスルフィドを与えることを見出したが(式 26)[124]、興味深いことに、その場合の反応性はむしろハロアルカンなどよりも高いことが明らかになり、これは当時の定説を覆すものであった。

1962 Miller et al.



アルコールなどのプロトン源の共存下では、親化合物である末端アセチレン、あるいは求核種が付加したハロオレフィンが生成するなど、過去の結果と似た傾向を示す。

チオラートによる成功例以来、Table 10 に示すように十数種のヘテロ元素求核種について式 23 の形式の置換が起こったという報告例がある[124-135]。しかしその中には、低い変換率[135]、付加、プロトン化、二量化といった副反応

[125,132,135,136]、生成物の不安定性[127,137]等により十分な収率が得られない例も含まれており、他の有機ハロゲン化合物の場合に比べて合成面における応用範囲ははっきりと劣る。

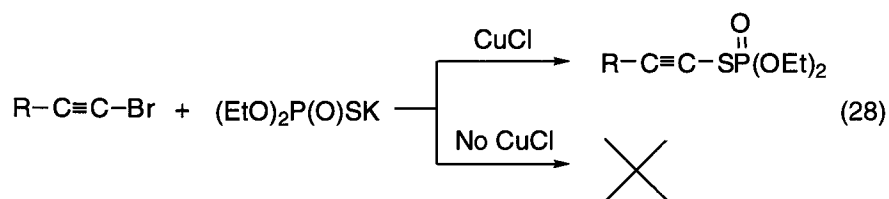
Table 10. Reported Nucleophilic Substitution of 1-Haloalkyne with Heteroatom Nucleophiles

Nucleophile	Product	first report		Reference
			yield/%	
RO ⁻	R'C≡COR	1971	31.5-46	125
RS ⁻	R'C≡CSR	1962	30-70	124
RSe ⁻	R'C≡CSeR	1988	75-90	126
RTe ⁻	R'C≡CTeR	1988	58-87	126
R ₃ N	R'C≡CN ⁺ R ₃	1962	— ^{a)}	127
R ₂ N ⁻	R'C≡CNR ₂	1964	87	128
R ₂ NRN ⁻	R'C≡CNRNR ₂	1990	53	129
R ₃ P	R'C≡CP ⁺ R ₃	1962	75-83	127, 124b
(RO) ₃ P	R'C≡CP(O)(OR) ₂	1962	48-67	130
(R ₂ N) ₂ PSR ⁻	R'C≡CP(S)(NR ₂) ₂	1990	63-81	131
R ₂ P ⁻	R'C≡CPR ₂	1962	35-50	132
(RO) ₂ PO ⁻	R'C≡CP(O)(OR) ₂	1966	37-72	133
(RO) ₂ P(O)S ⁻	R'C≡CSP(O)(OR) ₂	1983	60-85	134
Cl ⁻	R'C≡CCl	1980	15	135

a) Not described.

近年、炭素求核種と 1-ハロアルキンのクロスカップリングによる炭素-炭素結合生成反応が、銅、パラジウム等の遷移金属を使用する手法を中心に発展しつつある[138]。銅を用いる Cadiot-Chodkiewicz ジーン合成[139,140]、Sonogashira 反応の条件を用いる ジーン合成[141]、Stille 反応の条件を用いる有機スズとのカップリング[142]等が、アセチレンを含む炭素骨格の良好な合成法としてしばしば用いられるようになった。また、Grignard 試薬[143]、有機ホウ素[144]、有機

亜鉛[145]、有機ジルコニウム[146]と 1-ハロアルキンとのカップリングについても銅、ニッケル、パラジウムを媒介とした成功例が知られる。そこで、先に触れたヘテロ元素求核種についても遷移金属の媒介により効果的に働くものがあるのではないかと考えられたが、遷移金属が 1-ハロアルキンの置換の鍵となった例は、申請者の調べた限りチオホスフェートアニオン $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{S}^-$ によるチオリン酸エステル合成[134,147]のみであった(式 28)[148]。



式 28 の反応は CuCl の添加によって初めて進行し、 S -アルキニルエステルを与える。 CuCl を加えない対照実験では全く生成物は得られていない[134]。

アルキンの三重結合は一般に遷移金属に対する良い π 配位子として働くため[149]、1-ハロアルキンと銅化合物との接近はハロアレーンの場合よりもはるかに容易と考えられる。従って、式 23 の形式の反応に関して良い結果が得られていなかったヘテロ元素求核種を適用する際、その求核種を配位子に持つ銅化合物を利用することによって反応が実現、あるいは効率化される可能性は大いに期待できる。また、1-ハロアルキンの合成法も進歩しており[150-156]、アセチレン合成の原料としての魅力は増している。

本研究における狙いは、1-ハロアルキンとの縮合が未だ成功していないヘテロ元素求核種について銅化合物を用いた検討を行い、新規な置換反応を開発すること、そして可能な系について機構を検討することで、銅がどのような形式で反応に関わっているか推定することである。その結果、Scheme 9 に示す新規なハロゲン交換およびスルホン化の開発に成功した。

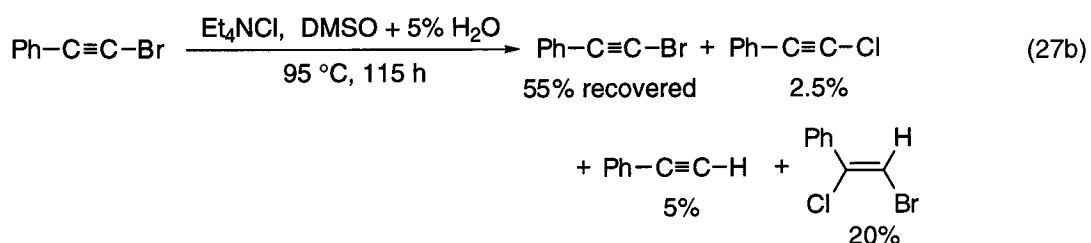
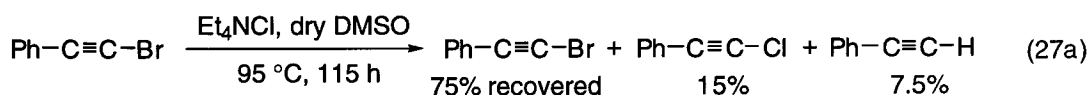


2. 結果と考察

56

ンモニウムを作用させ 1-クロロアルキンを得たが、その収率や基質の変換率は低く、また、脱ハロゲン化を受けた末端アセチレンを副生物として伴っていた(式 27a)[135]。この系に水を共存させると系中でアニオン性中間体がプロトン化を受け、末端アセチレンと α, β -ジハロスチレンが得られる(式 27b)。

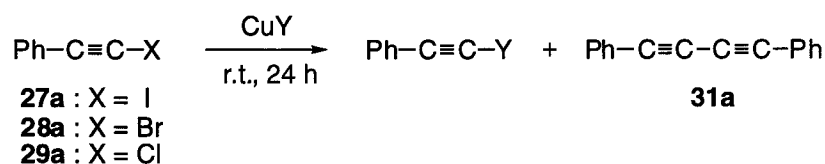
Tanaka et al.



彼らは 1-クロロアルキンと臭化テトラエチルアンモニウムを用いた逆方向の反応も試みているが、交換生成物は得られていない。これらの結果はハロゲン化物イオンと 1-ハロアルキンの間の反応性が非常に低いことに因るものと思われるため、今回、アルキンとの親和性が期待できるハロゲン化銅(I)の使用によりハロゲン交換の効率化が実現できるかどうか検討を行った。

アセトニトリルは、難溶性のハロゲン化銅(I)を溶かす点で特徴的な溶媒である。今回まず 3 種のハロゲン化銅(I) (CuI, CuBr, CuCl) それぞれのアセトニトリル溶液にハロエチニルベンゼン **27-29a** を加え、交換反応が進行するか観測した (Table 11、Entries 1-4, 11, 12)。すると、臭化物 **28a** に CuI を作用させた場合にのみ、交換が特異的に進行してヨウ化物 **27a** が得られる事が分かった(Entry 3)。ここで、Tanaka らの結果(**28a** \rightarrow **29a**)[135]とは逆方向の選択性を示したことは興味深い。

Table 11. Halogen-Halogen Exchange between Phenylethynyl Halides **27-29a** and Copper(I) Halides.^{a)}



entry	substrate	X	CuY	solvent	product/% ^{b)}		unchanged material/% ^{b)}
					halide	diyne 31a	
1	27a	I	CuBr	MeCN	0	trace	29
2	27a	I	CuCl	MeCN	0	trace	trace
3	28a	Br	CuI	MeCN	27a 66	28	0
4	28a	Br	CuCl	MeCN	0	3	7
5	28a	Br	CuI	benzene	27a trace	0	— ^{c)}
6	28a	Br	CuI	CH ₂ Cl ₂	no reaction		
7	28a	Br	CuI	THF	27a 20	3	16
8	28a	Br	CuI	DMF	27a 43	18	0
9	28a	Br	KI (1.0), CuBr (0.1) ^{e)}	DMF	no reaction		
10	28a	Br	KI (1.0), CuBr (0.1) ^{d,e)}	MeCN	27a 70	17	trace
11	29a	Cl	CuI	MeCN	0	trace	2
12	29a	Cl	CuBr	MeCN	0	2	25

a) All reactions were carried out using a substrate (1.0 mmol) and copper salt (1.0 mmol) in the given solvent (5 ~ 10 mL) at room temperature for 24 h, unless otherwise stated. b) Isolated yield. c) Not determined. d) Reaction was extended to 96 h. e) Numerals in parentheses refer to molar equivalent.

溶媒としてはアセトニトリル以外にベンゼン、塩化メチレン、THF、DMF も検討したが、CuI が溶けない前二者中では交換反応自体がほとんど進行せず、銅塩の溶解度が重要な素因であることが分かった(Entries 5,6)。DMF 中で行うと反応の進行に従って均一な溶媒となり、その際 **28a** の消失はむしろアセトニトリル中の場合よりも速かったのだが、交換生成物 **27a** の収率は逆に低下した(Entry

8)。アセトニトリル中室温下で、銅塩に代えてカリウム塩やテトラエチルアンモニウム塩を用いた実験 (**27a** + KBr または Et₄NBr、**28a** + KI、KCl、Et₄NI、または Et₄NCl) では、全く交換反応は観測されなかった。しかし **28a** に、当量の KI と触媒量の CuBr を加えるとゆっくり **27a** を与えるようになり、銅が重要な役割を果たしていることが分かった(Entry 10)。

このハロゲン交換を様々な 1-ブロモアルキン **28a-i** に対し試み、対応する 1-ヨードアルキン **27a-i** を中～高収率で得ることができた(Table 12)。

Table 12. Iodination of 1-Bromoalkynes **28a-i** with CuI.^{a)}

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br} \xrightarrow[\text{40 } ^\circ\text{C, 24 h}]{\text{CuI, MeCN}} \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{I} + \text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$ <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> 28 27 31 </div>				
entry	bromoalkyne	R	iodoalkyne 27 (% ^{b)})	1,3-diyne 31 (% ^{b)})
1	28a	C ₆ H ₅	27a 69	31a 28
2	28b	4-MeC ₆ H ₄	27b 26	31b 10
3	28c	4-MeOC ₆ H ₄	27c 41	31c 11
4	28d	4-ClC ₆ H ₄	27d 79	n.d. ^{d)}
5	28e	4-BrC ₆ H ₄	27e 54	n.d. ^{d)}
6	28f	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄	27f 84	n.d. ^{d)}
7	28g	4-NCC ₆ H ₄	27g 40	n.d. ^{d)}
8	28g ^{c)}	4-NCC ₆ H ₄	27g 59	n.d. ^{d)}
9	28h	4-O ₂ NC ₆ H ₄	27h 65	n.d. ^{d)}
10	28i	C ₆ H ₁₃	27i 37	n.d. ^{d)}

a) All reactions were carried out by stirring a mixture of **28** (0.50 mmol), CuI (1.0 mmol), and acetonitrile (10 mL) at 40 °C for 24 h, unless otherwise noted. b) Isolated yield. c) Stirred in DMF (10 mL) for 10 min. d) Not detected.

28a-c の反応からは副成物として 1,3-ジイン **31a-c** が単離された。一方で電

子供与基を持つ基質 **28d-h**、脂肪族の **28i** は同様のジインを与えなかった。**28g** を基質とした場合、Table 11 の結果とは逆に DMF の使用によって **27g** の収率が若干向上した(Entry 8)。

合成的な観点から見ると、この交換反応はアルデヒドから 1-ヨードアルキンへの変換に新しい道をつけるものと言えよう。アルデヒドを出発として Corey らの手法で得られる 1,1-ジブロモオレフィンの脱 HBr 化により、官能性の 1-ブロモアルキンは容易に調製でき[151,152]、本ハロゲン交換により 1-ヨードアルキンへ変換される。1-ヨードアルキンは一般に、Sonogashira 型カップリング[141]、Stille 型カップリング[142]、及び以下に述べるスルホン化の基質として 1-ブロモアルキンよりも適している。

2-2. スルフィン酸銅を用いたアルキニルスルホンの合成

アルキニルスルホンは、有機合成上重要な中間物質であり、例えばジエノフィル[160]、ジボラロフィル[161]として働く環化反応のユニット[162]、また、付加反応、還元反応による立体選択的なビニルスルホン[163,164]、アルキルスルホン[165]合成の原料などとしての多くの用途が知られている。また、スルホン基自体、不飽和結合を強く活性化させる他に、その後の脱離、官能基変換が容易であるという長所も持っている[163]。アルキニルスルホンの合成法については、アルキニルスルフィドの酸化[124,166]、各種置換スルホンの脱離反応[167-169]、アルキニルヨードニウム塩[170]、アルキニルシランの置換反応[171]といったものが知られているが、いずれも官能基選択性あるいは原料の得やすさの点で一般性に欠けるきらいがあり、アルキニルスルホンの有用性を考えるとさらに新しい手法の開発が求められる。第一部の中で述べたように、スルフィン酸の塩はハロアルカンに対する求核的なスルホン化剤として広く用いられる[74]。また本研究において、不活性なハロアレーンに対しても銅化合物の利用によりスルホン化剤としてはたらくことが明らかになった。しかし、1-ハロアルキンに対する置換反応についてはこれまでその研究例が皆無であった。

まずヨードエチニルベンゼン **27a** を基質としたスルホン化の検討結果を Table 13 に示す。DMF あるいは THF を溶媒として、*p*-トルエンスルフィン酸ナトリウム **15b** のみを 1-ヨードアルキン **27a** に作用させたところ、期待されたアルキニルスルホン **30a** は得られたものの、その収率は低かった (Entries 1,2)。CuI、CuCN、Cu(OAc)₂、Cu(acac)₂ といった各種銅塩を加えた試みでは、スルホン **30a** の収率には期待通り若干の向上が見られたが、同時に 1,3-ジイン **31a** も副生してきた (Entries 3-7)。そこで引き続き検討を重ねた結果、最終的にビス(*p*-トルエンスルフィン酸)銅(II) **17b** が有効であることを見出した。

Table 13. Sulfonylation of 1-Iodoalkyne **27a** with 4-Methylbenzenesulfonates.
The Effect of Reagent Types and Solvents on the Product Yields.^{a)}

entry	reagent (equiv) ^{b)}	conditions			yield/% ^{d)}		
		solvent	method ^{c)}	time/h	30a	31a	unchanged 27a
1	TosNa (1.0)	DMF	M	24	11	0	57
2	TosNa (1.0)	THF	U	4	16	0	72
3	TosNa (1.2), CuI (1.0)	DMF	M	24	34	39	6
4	TosNa (1.2), CuI (0.1)	DMF	M	24	28	19	24
5	TosNa (1.2), CuCN (1.0)	DMF	M	24	25	25	3
6	TosNa (1.2), Cu(OAc) ₂ (1.0)	DMF	M	24	28	32	15
7	TosNa (1.2), Cu(acac) ₂ (1.0)	DMF	M	24	20	8	0
8	Tos ₂ Cu (0.6)	DMF	M	24	50	5	23
9	Tos ₂ Cu (0.6)	MeCN	M	24	50	0	24
10	Tos ₂ Cu (0.6)	H ₂ O	$\begin{cases} \text{M} \\ \text{then} \\ \text{U} \end{cases}$	$\begin{matrix} 21 \\ 3 \end{matrix}$	60	trace	17
11	Tos ₂ Cu (0.6)	THF	U	8	69	0	10
12	Tos ₂ Cu (0.67)	THF	M	24	73	0	2
13	Tos ₂ Cu (0.67)	THF	U	4	77	trace	trace
14	TosH (1.34), Cu ₂ carbonate (0.335)	THF	U	4	75	trace	4
15	TosNa (1.34), MeSO ₃ H (1.34), Cu ₂ carbonate (0.335)	THF	U	4	74	trace	11
16	TosNa (1.34), Cu ₂ carbonate (0.335)	THF	U	4	27	trace	46
17	Tos ₂ Cu (0.67)	AcOH	U	4	58	trace	trace
18	Tos ₂ Cu (1.0)	THF	U	3	64	0	trace
19	Tos ₂ Cu (1.0)	CH ₂ Cl ₂	U	7	63	0	trace
20	Tos ₂ Cu (1.0)	EtOH	U	3	58	0	trace
21	Tos ₂ Cu (1.0)M	DMF		24	47	7	trace
22	Tos ₂ Cu (1.0), TosNa (1.0)	THF	U	3	32	0	0

a) All reactions were carried out using **27a** (1.0 mmol) in the given solvent (3.0 mL). b) TosNa = sodium 4-methylbenzenesulfinate **15b**; Tos₂Cu = copper(II) bis(4-methylbenzenesulfinate) **17b**; TosH = 4-methylbenzenesulfonic acid; Cu₂ carbonate = commercial basic copper carbonate of approximate composition CuCO₃•Cu(OH)₂•H₂O. c) Abbreviations M and U refer to magnetic stirring and ultrasonic irradiation, respectively. d) Isolated yield.

17b の当量は、小過剰量(**27a** に対し 0.67 当量)の使用が最も良い収率を与え (Entry 13)、それより増減させた時はともに若干の収率低下が見られた(Entries 11,18)。**17b** は塩基性炭酸銅とスルフィン酸から簡単に得られるが、これを系中で調製しても **30a** の収率への影響はわずかであった(Entries 14,15)。しかし、トランスメタレーションの試みはうまく行かなかった(Entry 16)。溶媒については様々なものが利用可能であることが分かったが、検討した中では THF が最も高い収率を与えた。THF 中においてスルホン化は終始不均一系で進行するのだが、そこではジイン **31a** の生成がほぼ抑えられ、また反応後の後処理も銅塩を簡単に濾別できることで簡略化された。この不均一系では反応がかなり遅くなったが、超音波照射[172]によって埋め合わせることができた (Entries 12,13)。また、プロトン性の水(Entry 10)、酢酸(Entry 17)の中でも **30a** が主生成物となったことは非触媒条件下の反応(例：式 27)と比べた場合、特に機構的な意味において非常に興味深い。銅以外の遷移金属の塩、AgOAc、Ni(acac)₂、Fe(acac)₃、Co(acac)₂、PdCl₂ についても同様の検討を行ったが、好ましい結果は得られなかった。

本法により、様々な種類のアルキニルアリールスルホン **30** を、対応する 1-ヨードアルキン **27** より得ることができた(Table 14)。**17b** 以外のスルフィン酸銅(II)はすべて系中で調製して用いた。全体の傾向として、アルキン上の置換基が収率に与える影響の方が、スルフィン酸上のそれよりも多少大きいように見える。原料として 1-ブロモアルキン **28a,i**、あるいは 1-クロロアルキン **29a** を用いた場合、**30** の収率は大きく低下した(Entries 2,3,8)。

Table 14. Sonochemical Synthesis of 1-Alkynyl Sulfones **30**.^{a)}

		$\begin{array}{l} \text{A: (ArSO}_2\text{)}_2\text{Cu } \mathbf{17} \\ \text{B: ArSO}_2\text{H / CuCO}_3\cdot\text{Cu(OH)}_2\cdot\text{H}_2\text{O} \end{array}$			
$\text{R-C}\equiv\text{C-X}$		$\xrightarrow[\text{THF, r.t., (4 h)}]{}$		$\text{R-C}\equiv\text{C-SO}_2\text{Ar}$	
27,28,29				30	
entry	haloalkyne	sulfinate		sulfone	
		Ar	reagent ^{b)}	yield/% ^{c)}	
1	27a	PhC≡CI	4-MeC ₆ H ₄	A	30a 77
2	28a	PhC≡CBr	4-MeC ₆ H ₄	A	0 ^{d)}
3	29a	PhC≡CCl	4-MeC ₆ H ₄	A	0 ^{d)}
4	27f	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄ C≡CI	4-MeC ₆ H ₄	A	30f 64
5	27g	4-NCC ₆ H ₄ C≡CI	4-MeC ₆ H ₄	A	30g 40
6	27h	4-O ₂ NC ₆ H ₄ C≡CI	4-MeC ₆ H ₄	A	30h 6
7	27i	C ₆ H ₁₃ C≡CI	4-MeC ₆ H ₄	A	30i 34
8	28i	C ₆ H ₁₃ C≡CBr	4-MeC ₆ H ₄	A	30i 14
9	27j	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ C≡CI	4-MeC ₆ H ₄	A	30j 56
10	27a	PhC≡CI	Ph	B	30n 73
11	27a	PhC≡CI	1-naphtyl	B	30o 94
12	27a	PhC≡CI	4-MeCONHC ₆ H ₄	B	30p 66
13	27a	PhC≡CI	4-O ₂ NC ₆ H ₄	B	30q 50
14	27b	4-MeC ₆ H ₄ C≡CI	4-MeC ₆ H ₄	B	30r 49

a) All reactions were carried out using a mixture of 1-haloalkyne (1.0 mmol), reagent A or B in THF (3.0 mL) at room temperature under sonication for 4 h. b) Reagents A: copper(II) bis(4-methylbenzenesulfinate) **17b** (0.67 mmol); B: 4-methylbenzenesulfinic acid (1.34 mmol)/CuCO₃•Cu(OH)₂•H₂O (0.34 mmol). c) Isolated yield. d) A complex product mixture was obtained.

2-3. 反応機構の検討

アセチレン炭素上の求核置換反応に関与する場合の銅の具体的な役割は、機構面の研究がほとんどなされておらず未だに不明な点が多い。わずかに Cadot、Chodkiewicz らが彼らが開発したジイン合成について反応速度の簡単な測定を行っているのみである[173]。今回のアセトニトリル中のハロゲン交換は終始均一系で進行するため、特に反応式の決定には適当と思われた。

実験結果

大過剰の CuI の存在下、4-(ブromoエチニル)クロロベンゼン **28d** は対応するヨウ化物 **27d** に変換されるが、その際 **28d** の消費は式(28)に示す擬一次の速度式に従った(Fig. 2)。また、CuI の初期濃度 $[\text{CuI}]_0$ を $3.0 \times 10^{-2} \text{ M}$ から $7.5 \times 10^{-2} \text{ M}$ の間で変化させたところ、それぞれの場合で **28d** の消費は同様に擬一次の速度式に従うことが確認され、得られた定数 k_0 は $[\text{CuI}]_0$ と正比例の関係(式 29)を示した(Fig. 3,4)。

$$v = -d[\mathbf{28d}]/dt = -k_0[\mathbf{28d}] \quad (28)$$

$$k_0 = 5.1 \times 10^{-4} [\text{CuI}]_0 \quad (29)$$

$$v = -k[\mathbf{28d}][\text{CuI}] \quad (k = 5.1 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}) \quad (30)$$

式 28 と 29 から式 30 が導かれ、少なくとも初期段階においては **28d** の消費速度は **28d**、 $[\text{CuI}]$ それぞれに一次、すなわち律速段階に **28d**、CuI はそれぞれ 1 分子ずつのみが関与していることが明らかになった。Fig. 4 と同様のプロットを CuI の飽和点近くで行うと、Fig. 5 に示すように式 30 から求められる理論直線より下向きにずれた曲線が得られた。

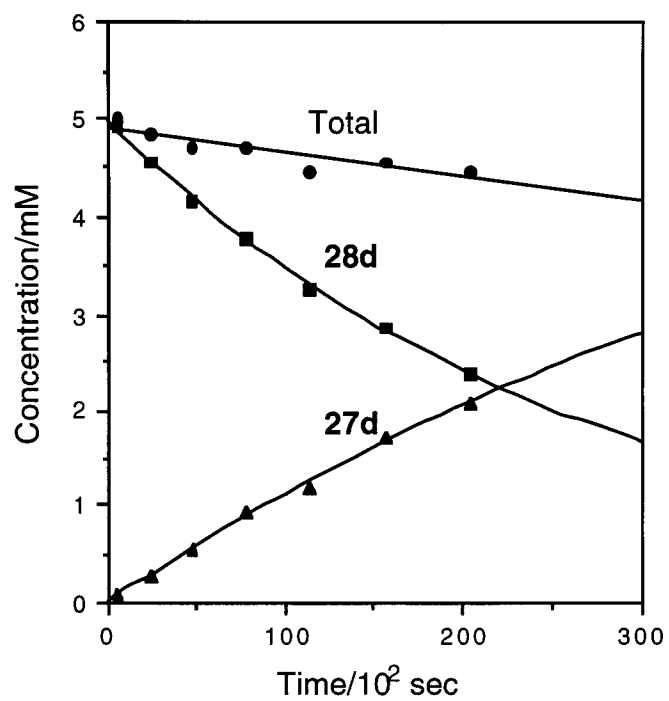


Fig. 2. Reaction profile for the iodination of **28d** (5.0×10^{-3} M) with CuI (7.5×10^{-2} M) in acetonitrile at 40 °C.

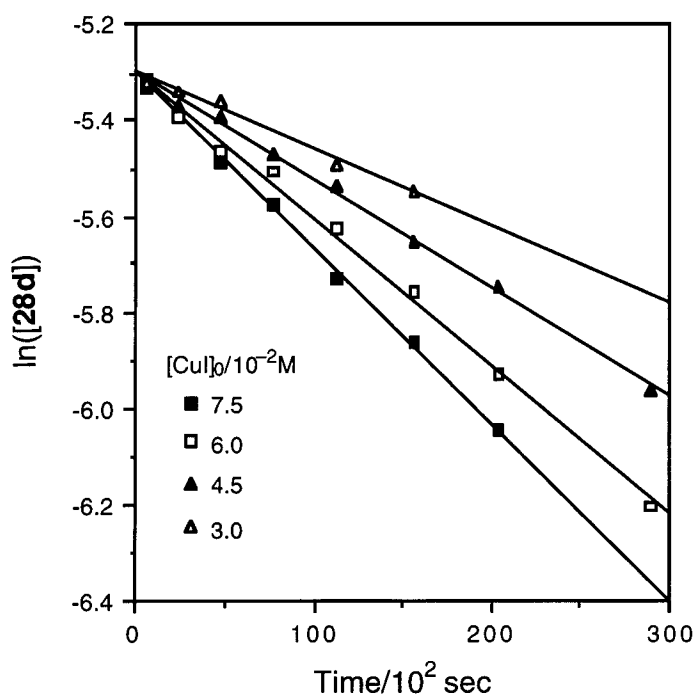


Fig. 3. Kinetic dependence on CuI concentration. $[28d]_0 = 5.0 \times 10^{-3}$ M in acetonitrile at 40 °C.

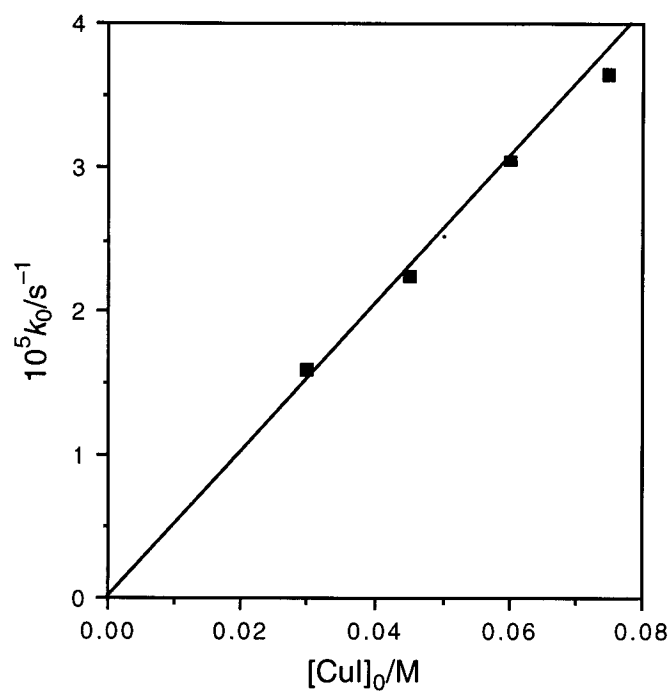


Fig. 4. $[\text{CuI}]_0$ -dependence on rate constant k_0 in eq 28.

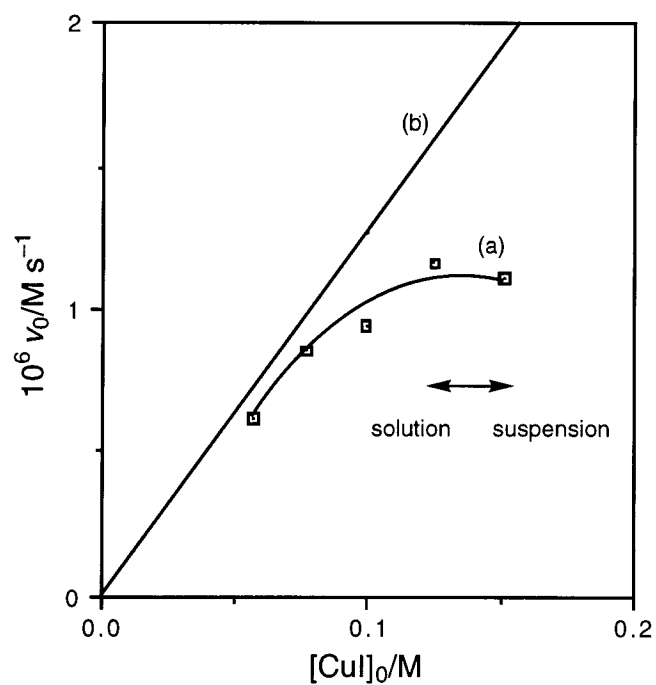


Fig. 5. (a) Kinetic plot under the conditions of near saturation of CuI. $[\mathbf{28d}]_0 = 2.5 \times 10^{-2} \text{ M}$, in acetonitrile at 40 °C. (b) Theoretical plot according to eq 30.

中間体の想定を目的として添加物効果を検討した結果を Table 15 に示す。

Table 15. The Effect of Additives on the Iodination of **28d** with CuI.^{a)}

entry	additive	yield of 27d / % ^{b)}
1	none	79
2	1,2-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₄ (5.0 equiv)	83 ^{c)}
3	Ph ₂ C=CH ₂ (5.0 equiv)	24 ^{d)}
4	2,6- <i>t</i> Bu ₂ -4-MeC ₆ H ₂ OH (5.0 equiv)	— ^{e)}
5	H ₂ O (5%) ^{f)}	67
6	AcOH (20%) ^{f)}	5 ^{g)}
7	CF ₃ CO ₂ H (5.0 equiv)	0 ^{g)}
8	2,4,6-(NO ₂) ₃ C ₆ H ₂ OH (5.0 equiv)	0 ^{g)}

a) All reactions were carried out using **28d** (0.5 mmol), CuI (1.0 mmol), a given additive, and acetonitrile (10 mL) at 40 °C for 24 h. b) Isolated yield. c) Additive was recovered almost unchanged. d) 24% of the additive was recovered. e) A complex mixture containing **27d**, **28d** and added phenol was obtained. f) Amount relative to acetonitrile. g) A mixture of trihalogenoolefines was isolated in *ca.* 40% (Entry 6), 10% (Entry 7) and 30% (Entry 8) yields, respectively (see text).

プロトン源として加えた水、および電子捕捉剤として知られる 1,2-ジニトロベンゼン(DNB)の添加は反応に目立った影響を与えなかった(Entries 2,5)。しかし、ラジカル捕捉剤の 1,1-ジフェニルエテン、そして 2,6-ジ(*t*-ブチル)-4-メチルフェノール(Butylated HydroxyToluene、BHT)は、**27d** の収率をかなり低下させた(Entries 3,4)。また、プロトン酸として酢酸、トリフルオロ酢酸、ピクリン酸を添加剤としたところ、**27d** の生成がほぼ抑えられ、代わりにトリハロオレフィン(ArXC=CYBr、Ar = 4-ClC₆H₄、X, Y = I または Br)の混合物が計 10 ~ 40 % 程度得られた。しかし、プロトン化された生成物(ArC≡CH、ArHC=CXY、ArXC=CHY など)はせいぜい痕跡量しか観測されなかった。

1-ブロモアルキン **28a-h,k-m** について競争実験を行い、置換基の種類や位置が基質の消費速度に与える影響について調べた(Table 16)。

Table 16. Competitive Iodination of 1-Bromoalkynes **28a-h,k-m** in the Presence of Excess CuI.^{a)}

entry	substrate X-C ₆ H ₄ C≡CBr		(<i>k</i> _X / <i>k</i> _H) _{obs} ^{b)}	log(<i>k</i> _X / <i>k</i> _H) _{obs}	Hammett σ ^{c)}
1	28a	H	1.00	0.00	0.00
2	28b	4-Me	1.08	0.04	-0.17
3	28c	4-MeO	1.12	0.05	-0.27
4	28d	4-Cl	1.32	0.12	0.23
5	28e	4-Br	1.36	0.13	0.23
6	28f	4-MeOCO	1.33	0.12	0.45
7	28g	4-CN	1.82	0.26	0.66
8	28h	4-NO ₂	2.06	0.31	0.78
9	28k	3-Cl ^{d)}	1.29	0.11	0.37
10	28l	2-Cl ^{d)}	0.72	-0.33	
11	28m	2-Me	0.78	-0.24	

a) All reactions were carried out using an equimolar amount (0.25 mmol) of **28d** and given 1-bromoalkyne in the presence of CuI (2.5 mmol) in acetonitrile (20 mL) at 24 °C, unless otherwise noted. b) Relative consumption rate of 1-bromoalkynes. c) Taken from ref 174. d) Competition with **28a**.

その結果、無置換アリール体 **28a**(Entry 1)に比べ、芳香環のパラ位に電子吸引基を持つ基質 **28b,c**(Entries 2,3)、電子供与基を持つ基質 **28d-h**(Entries 4-9)のいずれも、その消費速度に漸増が見られた。メタクロロ体 **28k** はパラ体 **28d** と同程度の速度で消費されたが(Entry 9)、オルトクロロ体 **28l** の消費速度は目立って遅かった。オルトメチル体 **28m** についても同様に、対応するパラ体 **28b** に比べその消費は遅く、むしろ **28l** と同程度であった。

Table 16 の結果について Hammett プロットを行ったところ、**28a** を頂点とする V 字形が描かれた(Fig. 6)。

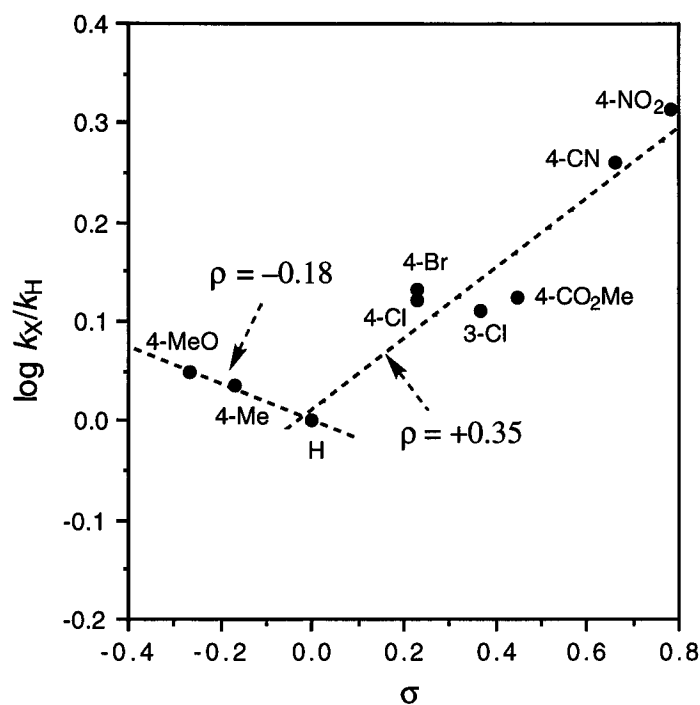


Fig. 6. Hammett plot for the iodination of 3- and 4-substituted phenylethynyl bromides **28** in acetonitrile at 24 °C.

左右の直線について ρ 値を見積もると、右側の直線からは +0.35、左側については -0.18 という値が得られる。このような V 字あるいは U 字型の Hammett プロットは、ラジカルが関与する反応について知られている[175]。

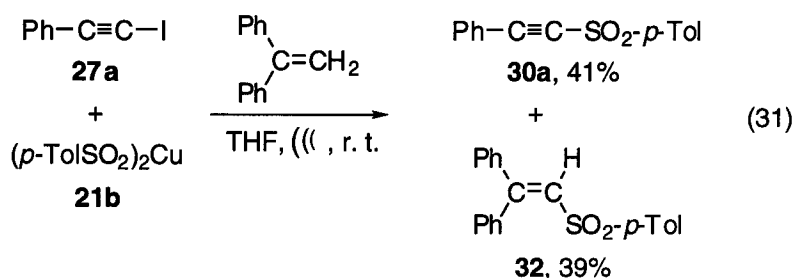
スルホン化についても添加物効果の検討を行った。その結果を Table 17 に示す。

Table 17. The Effect of Additives on the Sulfonylation of 1-Iodoalkyne **27a**.^{a)}

entry	reagent ^{a)} (equiv)	conditions			product/% ^{b)}		
		solvent	method ^{a)}	time/h	30a	31a	Unchanged 27a
1	Tos ₂ Cu (0.67), Ph ₂ C=CH ₂ (3.0)	THF	U	4	41 ^{c)}	0	0
2	Tos ₂ Cu (0.5), <i>trans</i> -PhCH=CHPh (1.0)	THF	U	4	50	0	— ^{d)}
3	Tos ₂ Cu (0.5), PhC≡CPh (1.0)	DMF	M	4	52 ^{e)}	0	16
4	Tos ₂ Cu (0.67), 1,2-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₄ (1.0)	THF	U	4	65	0	0
5	Tos ₂ Cu (0.67), AcOH (1.0)	THF	U	5	76	trace	trace

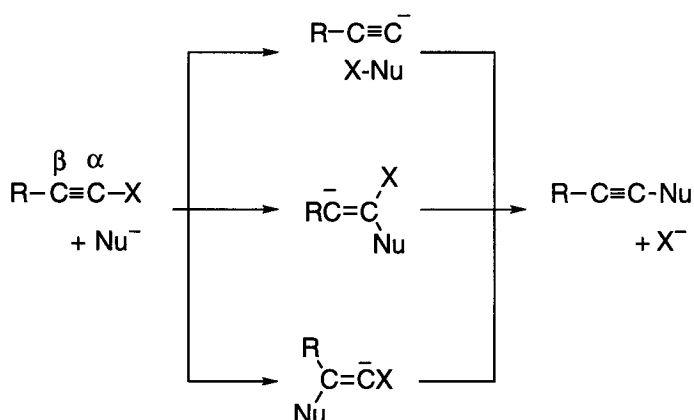
a) See footnote in Table 13. b) Isolated yield. c) Ph₂C=CHSO₂Tol **32** was also obtained in 39% yield based on **27a**. d) Not determined. e) PhC≡CPh was mostly recovered unchanged (90%).

ハロゲン交換のときと同様に、DNB はほとんど効果がなかった(Entry 4)。また、ヨウ化スルホニル ArSO₂I が発生していると仮定した場合(下記の Scheme 10 中、上段の機構を参照)の捕捉を目的として、ジフェニルアセチレン、*trans*-スチルベンを加えた実験を行ったが、然るべき付加生成物は観測されず、スルホン **30a** の収率にも大きな変化はなかった(Entries 2,3)。プロトン酸もこの場合では反応にそれほど影響を及ぼさなかったが(Entry 5)、水、酢酸については溶媒とした場合でも **30a** が問題なく得られている(Table 13、Entries 10,17)。一方興味深いことに、1,1-ジフェニルエテンを加えた場合に、スルホン **30a** の収率の低下に伴い 2,2-ジフェニルエテニル(*p*-トリル)スルホン **32**[176]が得られてきた(式 31)。**32** は、1,1-ジフェニルエテンとスルフィン酸銅 **17b** のみを攪拌した対照実験では痕跡量しか現れない。



機構の考察

遷移金属を用いない一般的な sp 炭素上の求核置換反応の機構については、大別して Scheme 10 に示す三通りの経路が受け入れられている[119,120,177-179]。

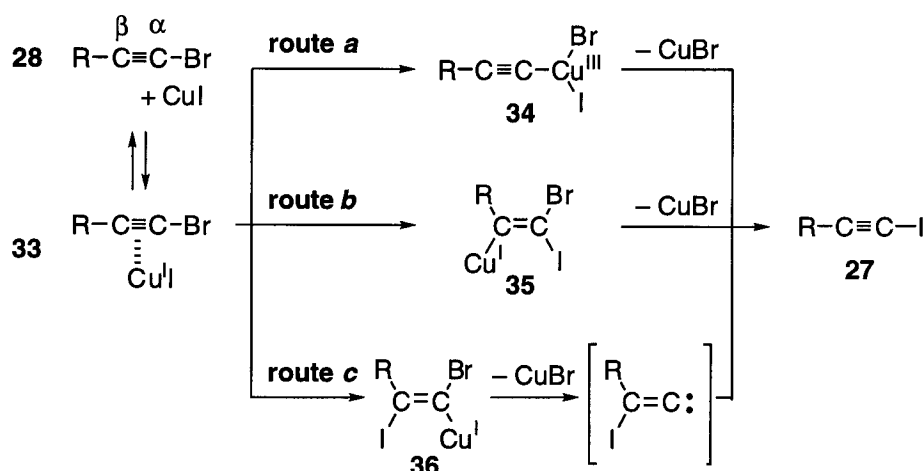


Scheme 10.

各反応がのうちいずれをとるかは、それぞれの基質、求核種の化学性、特に HSAB 原理によるところの硬さ／軟らかさにより異なり、脱離基や求核種が軟らかい場合はハロゲン原子が攻撃を受ける上段の経路[178]が、逆に硬い場合は α 炭素が攻撃を受ける中段の経路[124]が好まれるようになる。 β 炭素への Michael 型付加から始まる下段の経路[179]は専ら、脱離基の脱離性が非常に強いアルキニルヨードニウム塩の置換反応において見られる[180]。これらの機構を実験的に区別するために、アルコール、水などのプロトン源がプローブとして

用いられる[135,137,181]。例えば Scheme 10 中、上段の機構からは末端アセチレンが、中段の機構からは α, α -ジハロオレフィンが、下段の機構からは α, β -ジハロオレフィンが、それぞれアニオン性中間体のプロトン化により生じる。

今回の銅塩が関与するハロゲン交換の機構について考えた場合、まずこの Scheme 10 を基にした二電子移動型の経路 *a-c* が考えられよう(Scheme 11)。



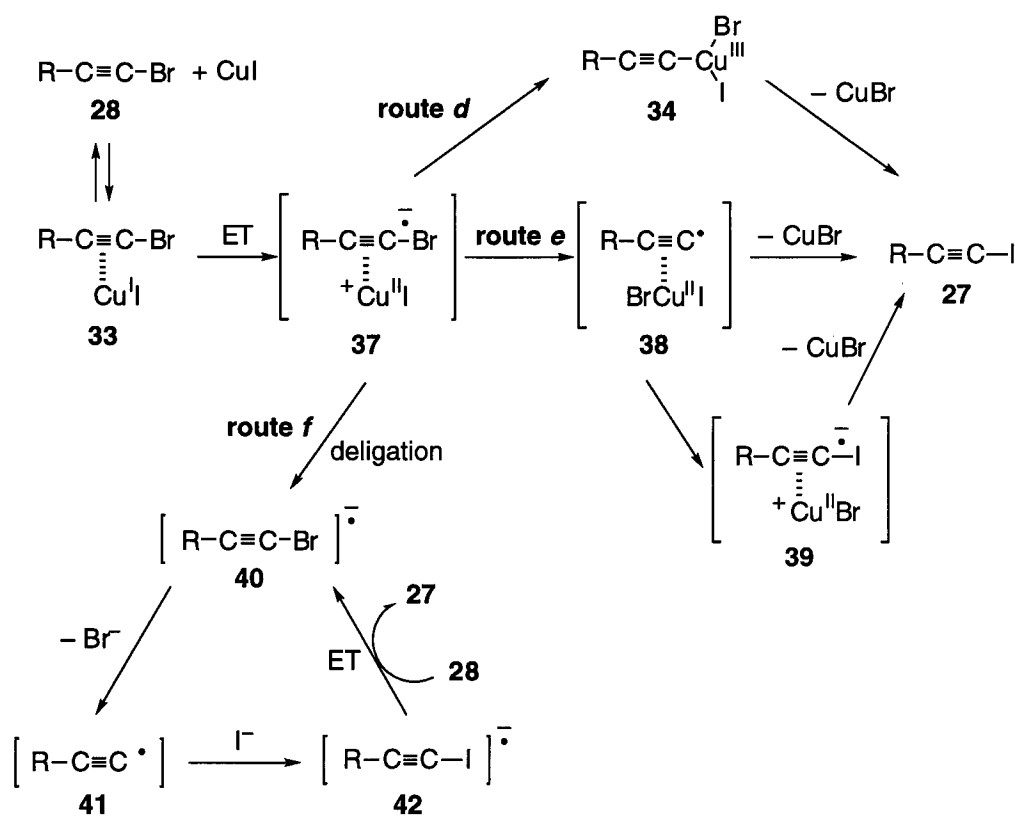
Scheme 11.

各経路は、(a) CuI の C-Br 結合への酸化的付加、およびそれに続く 1-ヨードアルキンの還元的脱離、(b) ヨウ素が α 炭素と結合する向きの CuI の三重結合への付加と、続く CuBr の 1,2-脱離、(c) ヨウ素が β 炭素と結合する向きの CuI の三重結合への付加と、ヨウ素の 1,2-転移を伴う CuBr の 1,1-脱離、を表している。

a-c のいずれも、銅中心と三重結合間の錯化[149]による **33** の生成を第一段階と仮定する。溶媒としたアセトニトリルは配位性の強い溶媒であり、この錯化を阻害する可能性が考えられるが、例えば 1,2-ビス(トリメチルシリル)エチン $\text{Me}_3\text{CSiC}\equiv\text{CSiMe}_3$ の重アセトニトリル溶液に 1 当量の CuBr を加えて ^{13}C 、 ^1H NMR を測定すると錯化による各ピークの低磁場シフトが観測されることから[182]、今回の反応にも π 錯体の形成は仮定し得る。また式 30 から、CuI または

1-ブロモアルキン **28** を二分子以上含む機構は主反応としては無視できる。

また、1-ハロアルキンを経由するハロアレーンの類似体と見なした場合、錯体 **33** 中の電荷移動により生じるラジカル性の錯体 **37** を共通の中間体と仮定した、Scheme 12 の各機構 *d-f* もまた可能性が考えられよう。



Scheme 12.

これらが表しているものは、(d) CuI の段階的な酸化的付加と、続く 1-ヨードアルキンの還元的脱離、(e) **37** における Br の銅上への移動、およびそれに続く末端炭素とヨウ素とのカップリング [184] (intimate electron transfer mechanism [7, 110]、第一部結論を参照)、(f) フリーなラジカル性中間体 **41-42** を含む $S_{RN}1$ 型連鎖反応 [185]、である。以上に示した経路 *a-f* を、今回の作業仮説として考える。

各中間体のうち、ビニル銅 **35**、**36** は水あるいはプロトン酸の共存下で容易

にプロトン化を受け、対応するジハロオレフィン $\text{RHC}=\text{CBrI}$ または $\text{RIC}=\text{CHBr}$ 等を与えると予想される。しかし Table 15 の Entries 5,6 ではそのような生成物は痕跡量以上には観測されずに交換生成物が得られており、従って経路 *b*, *c* は少なくとも主要な機構ではないと考えられる。また、強酸を用いた Entry 7,8 においてさえもプロトン化生成物はほとんど観測されていない。

添加物効果についてさらに考察すると、ラジカル捕捉剤によるはっきりとした収率の低下(Entries 3,4)は、**38**、**41**のようなラジカル性中間体の存在を示唆し、また経路 *a-c* ではその説明が困難である。一方、DNB がほとんど反応に影響しなかった事は、フリーなアニオンラジカル **40**、**42**を含む機構 *f* を否定する。また、式 30 から、機構 *f* の可能性は低い。このように考えると、経路 *a-f* の中では、*e* が最も添加物効果の検討結果と矛盾がない。以下、経路 *e* (Scheme 13) に則って他の結果についても解釈を加えたい。

Scheme 13.

競争実験ではパラ、メタ位の電子吸引基、供与基はいずれも 1-ブロモアルキン **28** の消費を促進した(Table 16)。ここで、経路 *e* 中の各中間体 **33**、**37**、**38** の安定性について考えると、まず最初の錯体 **33** は立体的な条件が等しい限り、より電子密度が高い三重結合を持つ方が配位結合が強くなり、より安定に存在するであろう。続く **37** では逆に、電子吸引基を持つものがより安定と考えられる。そして三番目の中間体 **38** において、電子吸引基、供与基のいずれもその電氣的性質に拘わらず、不對電子を安定化させる働きにおいて安定化に有利に働くことが期待される。従って Fig. 6 に現れた V 字型は、**28** から **37** までの前平衡を仮定し、さらにそれに続く **37** から **38** への臭素の移動の速度差が反映したものと考えれば説明が可能であろう[186]。**27** から **28** の逆反応がほぼ起こらないことから、臭素が銅から炭素上へ移動する **38**→**37** についてはおそらく無視できる。一方で **38**,**39**,**27** の間の平衡は **28**,**33**,**37** の場合と同様に存在するものと思われる。置換基による同様の加速効果はラジカル的芳香族置換反応 ($\text{ArH} + \text{R}^{\bullet} \rightarrow \text{ArR}$) においてしばしば報告されており、ラジカル性中間体 $[\text{ArHR}]^{\bullet}$ が置換基の存在により安定化されるため、という解釈が受け入れられている[187]。

芳香環のオルト位に置換基を持つ基質 **28l,m** を用いた場合、パラ、メタ置換体に比べその反応性が低くなったのだが(Table 16、Entries 10,11)、これは、立体障害で銅塩とアルキンとの錯化が阻害されたためと考えるのが自然であろう。飽和点に近い CuI 溶液(Fig. 5)、溶解性の悪い溶媒(Table 11、Entries 5-7)の場合にみられた反応性の低下も、銅塩自体が凝集することでアルキンとの作用が弱まったことに因るものであろう。

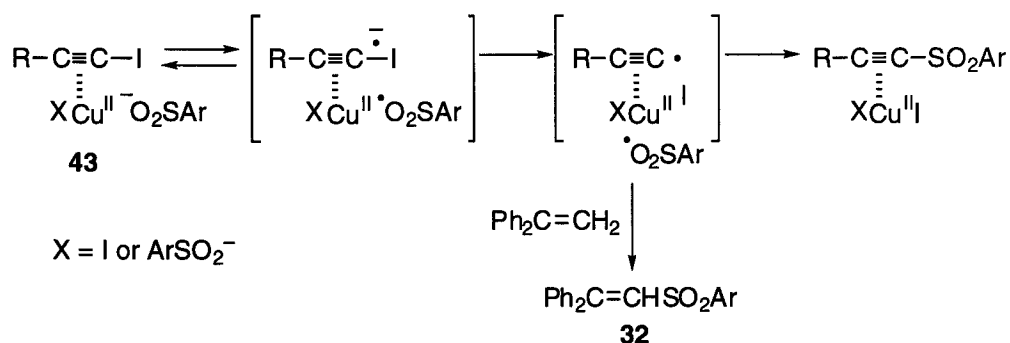
Fig. 6 から見積もられた ρ 値(+0.35 および-0.18)は、これまで *sp* 炭素上の遷移金属を用いる求核置換反応について報告された値(Scheme 10 中、上段の機構のものについて $\rho = +1.15 \sim +2.0$ 、中段のものについて $\rho = +2.0 \sim$

+5.1)[120]のいずれよりも低い。この事もまた、イオン性の反応機構とははっきりとした違いがあることを支持するものであろう。

今回の反応で 1-ブロモアルキン **28** から 1-ヨードアルキン **27** への変換のみが特異的に起こった要因としては以下のものが考えられる。1) **27-29a** の還元電位はそれぞれ $E_p = -1.68, -2.00, -2.29$ V (vs SCE)であり、**27a>28a>29a** の順に一電子還元を受けやすい[188]。2) 結合生成エネルギーは Cu-Cl、Cu-Br、Cu-I についてそれぞれ $D_{298}^0 = 382.8 \pm 4.6, 331 \pm 25, 197 \pm 21$ kJmol⁻¹、C-Cl、C-Br、C-I についてそれぞれ $D_{298}^0 = 397 \pm 29, 280 \pm 21, 209 \pm 21$ kJmol⁻¹ と報告されている[189]。1)から、**29a** は基質として不適當、2) から、臭素が銅上へ移動する **28** → **27**、**28** → **29** の二通りの組み合わせがエネルギー的に有利と予想されるが、後者の反応では経路 *e* で仮定する最後の炭素ラジカルーハロゲン間の結合生成が、Kochi らが得た結果のように不利になっているのかもしれない[184]。

プロトン共存下のトリハロオレフィンの生成(Table 15、Entries 6-8)については類似の付加反応が植村らによって報告されている。彼らはジハロゲン化銅(II)をアルキン化合物に作用させ、ジハロゲン化生成物を高収率で得ている[190]。経路 *e* 中、中間体 **37** あるいは **38** からプロトン性条件下でジハロゲン化銅(II)の脱離が起これば、その銅(II)塩が別のアルキン分子に対しジハロゲン化剤として働きトリハロオレフィンを与えるかもしれない。

スルホン化の機構についても Scheme 13 と同様に、Scheme 14 のような電荷移動を含むものが妥当かと思われる。

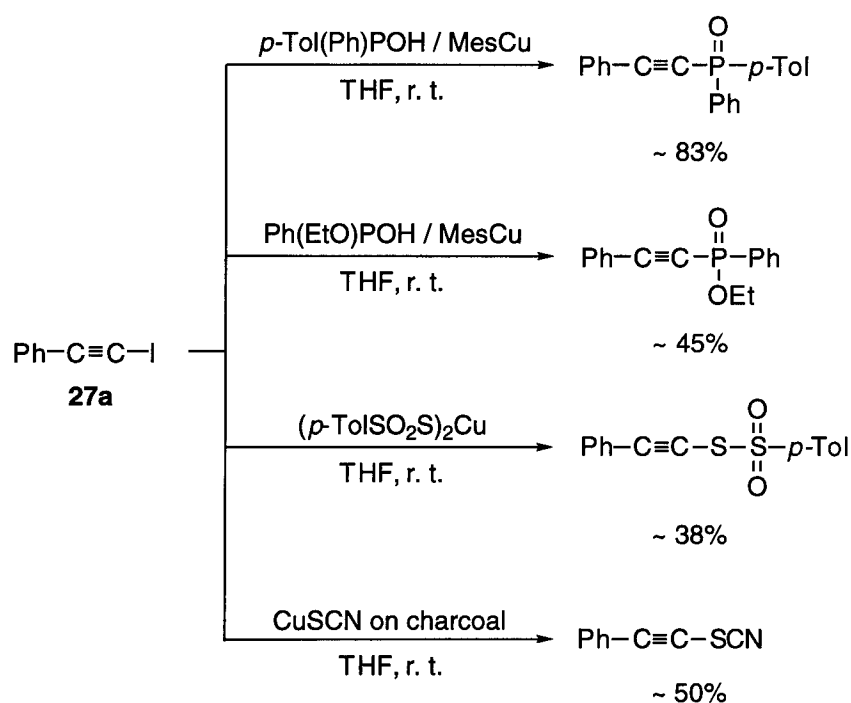


Scheme 14.

1,1-ジフェニルエテンの添加によって **32** が得られたことは、スルホニルラジカルの発生を強く示唆している[176]。従って、このスルホン化では還元性の強い銅(II)部位ではなく、スルフィナート部位と 1-ヨードアルキン部位の間で電荷移動が起こった可能性が考えられる[191]。Scheme 14 では、錯体 **43** 中の電荷移動によってスルホニルラジカルとアルキンのアニオンラジカル、もしくはそれに近い状態が生じ、ヨウ素が銅上に移動した後にラジカル同士がカップリングして生成物 **30** を与えている。S_{RN}1 機構は DNB がほぼ影響を与えないことから、また、ビニル銅、アルキニル銅を中間体とする機構は水、プロトン酸がほぼ影響を与えないことから、それぞれ主要な経路としては否定されよう。

2-4. その他のヘテロ元素求核種の使用

ヨウ化物イオン、スルフィナート以外のヘテロ原子求核種についても 1-ハロアルキンとの求核的カップリングを試みた。その中で、幾つかのリンおよび硫黄求核種に対応する置換アルキンを与える物があった(Scheme 15)が、いずれも収率の再現性に欠け、最適化、手法の確立まで至っていない。再現性に欠ける原因については現在の所不明である。Scheme 15 中、活性炭上に担持したチオシアン酸銅(I) CuSCN は Clark らの手法[92]により調製したものであるが、代わりに非担持、あるいはシリカゲル、アルミナ、セライト、粉末状モレキュラーシーブスに担持したものを用いても全くチオシアノアルキンを与えない。メシチル銅(I)を用いた箇所で代わりに塩基性炭酸銅(II)を用いた場合、生成物が全く得られないか、または収率がかなり低下した。なお、Scheme 15 の各反応はいずれも、銅が存在しない条件下では置換生成物を与えなかった。



Scheme 15.

3. 結論

銅化合物の三重結合との親和性を生かし、アセチレン炭素上の新規な求核置換反応を開発した。1-ブロモアルキンにヨウ化銅(I)を作用させると 1-ヨードアルキンが、1-ヨードアルキンにスルフィン酸銅(II)を作用させるとアルキニルスルホンが得られる。各反応における添加物効果はともにラジカル性の中間体の存在を示唆しており、そこから錯体 **33**、あるいは **43** の内部で起こる電荷移動を鍵とする機構が考えられた。これまで、*sp* 炭素上の一電子移動型の求核置換反応は Bunnet らや Galli らによって試みられた例があるが[185]、彼らが主生成物として得たものはともに、プロトン化された末端アセチレン、あるいはそれを経由した生成物であった。今回提唱した銅の媒介による一電子移動型の機構は、Cadiot-Chodkiewicz 反応、あるいは 1-ハロアルキンと有機銅とのカップリング等の機構の説明にも適用が可能と考えられ、さらなる検討が待たれるところである。

4. 実験

全ての反応はアルゴン雰囲気下で行った。超音波照射はアイワ理化工業製の超音波洗浄機 AU-10C (60 W)を用いた。ガスクロマトグラフィーによる分析は J&W Scientific キャピラリカラム DB-5 (ϕ 0.25 mm x 30 m) を装着した島津製作所製の GC-14A を用いて行った。NMR、IR、質量スペクトルの測定、およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーは第一部と同じ機器、手段によった。元素分析は京都大学化学研究所元素分析室に依頼した。

THF は使用直前にベンゾフェノンケチルから蒸留したものをを用いた。純水、水酢酸は和光純薬より購入したものをそのまま用いた。その他の反応溶媒は適当な乾燥剤を用いて蒸留した後[111]、モレキュラーシーブスとともに保存したものをを用いた。1-ヨードアルキン **27**[156a,192]、1-ブロモアルキン **28**[150-152]、クロロエチニルベンゼン **29a**[193]はそれぞれ既知の手法を用いて合成した。各ハロゲン化銅(I)は、市販のものを文献の手法[111]により精製後、反応に用いた。各アレーンスルフィン酸は対応するナトリウム塩を塩酸で中和、あるいはアレーンスルホニルクロリドを亜硫酸水素ナトリウム水溶液により還元[194]して得た。1,1-ジフェニルエテンは使用前に減圧蒸留した。上記以外の試薬についてはナカライテスク株式会社、和光純薬工業株式会社、東京化成工業株式会社より購入したものを特別な精製を行わずに用いた。

ヨウ化銅(I)による 1-ブロモアルキン **28** のヨウ素化

1-ブロモアルキン **28** (0.50 mmol)、CuI (0.190 g, 1.0 mmol)のアセトニトリル (10 mL)溶液を 40 °C にて 24 時間攪拌した。反応混合物を水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(20 mL x 3)で抽出、合わせた油層を水と食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をヘキサン、またはヘキサン/酢酸エチル混合溶媒を溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製、1-ヨードアルキン **27** を得た。

フェニルエチニルブロミド **28a**: colorless oil[151,177,195,196]; ^1H NMR δ 7.29-7.36 (m, 3 H), 7.42-7.48 (m, 2 H); ^{13}C NMR δ 49.7, 80.0, 122.7, 128.3, 128.7, 132.0; IR (neat) 2203, 1485, 1443, 754, 689 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 182 (97, M^+), 180 (100, M^+), 101 (50).

(4-メチルフェニル)エチニルブロミド **28b**: colorless oil[151,177,195,196]; ^1H NMR δ 2.35 (s, 3 H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR δ 21.5, 48.7, 80.2, 119.7, 129.1, 131.9, 138.9; IR (neat) 2201 (weak), 1510, 814 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 196 (47, M^+), 194 (48, M^+), 115 (100).

(4-メトキシフェニル)エチニルブロミド **28c**: colorless crystals; mp 38-40 $^{\circ}\text{C}$ (文献値[151] 39-41 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR δ 3.80 (s, 3 H), 6.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 7.38 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR δ 47.8, 55.3, 80.0, 114.0, 133.4, 159.9; IR (KBr) 2197 (weak), 1605, 1509, 1289, 1248, 1171, 1026, 826 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 212 (98, M^+), 210 (100, M^+), 197 (66), 195 (67).

(4-クロロフェニル)エチニルブロミド **28d**: colorless plates; mp 90-91 $^{\circ}\text{C}$ (文献値[151] 88-90 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR δ 7.28 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR δ 51.0, 79.0, 121.2, 128.7, 133.2, 134.8; IR (KBr) 2195 (weak), 1489, 1086, 1015, 822, 515 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 218 (26, M^+), 216 (100, M^+), 214 (78, M^+).

(4-ブロモフェニル)エチニルブロミド **28e**: colorless plates; mp 97-99 $^{\circ}\text{C}$ (dec) (文献値[151] 96-97 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR δ 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2197 (weak), 1483, 1069, 1011, 816, 515 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 262 (49, M^+), 260 (100, M^+), 258 (53, M^+), 181 (31), 179 (31).

(4-メトキシカルボニルフェニル)エチニルブロミド **28f**: colorless plates; mp 110-111 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR δ 3.92 (s, 3 H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2197, 1711, 1437, 1281, 1107, 768 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 240 (55, M^+), 238 (58, M^+), 209 (98), 207 (100), 181 (38), 179 (40). Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrO}_2$: C, 50.24; H, 2.95. Found: C, 50.40; H, 2.91.

(4-シアノフェニル)エチニルブロミド **28g**: colorless crystals; mp 151-152 $^{\circ}\text{C}$ (dec)

(文献値[151] 150-151 °C (dec)); ^1H NMR δ 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR δ 55.4, 78.6, 112.2, 118.3, 127.6, 132.1, 132.6; IR (KBr) 2230, 2195, 1601, 1497, 1406, 837, 552 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 207 (98, M^+), 205 (100, M^+), 126 (34).

(4-ニトロフェニル)エチニルブロミド **28h**: colorless needles; mp 175-177 °C (dec) (文献値[151] 180-182 °C (dec)); ^1H NMR δ 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR δ 56.3, 78.4, 123.6, 129.5, 132.8, 147.4; IR (KBr) 2195, 1509, 1345, 855, 749, 687 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 227 (77, M^+), 225 (78, M^+), 197 (27), 195 (27), 181 (33), 179 (33), 169 (31), 167 (31), 100 (76), 74 (100).

1-ブロモ-1-オクチン **28i**: colorless oil[155]; ^1H NMR δ 0.86-0.93 (m, 3 H), 1.2-1.6 (m, 8 H), 2.20 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H); IR (neat) 2872, 2218 (weak), 1458, 1431, 1379, 1327, 725 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 161 (4, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$), 159 (4, $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$), 147 (4), 145 (4), 134 (7), 132 (7), 119 (22), 117 (20), 79 (46), 67 (100).

フェニルエチニルヨージド **27a**: colorless oil[197,198]; ^1H NMR δ 7.29-7.33 (m, 3 H), 7.41-7.47 (m, 2 H); IR (neat) 2170 (weak), 1489, 1443, 754, 689 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 228 (100, M^+), 101 (36).

(4-メチルフェニル)エチニルヨージド **27b**: colorless crystals; mp 37-38 °C (文献値[196] 39 °C); ^1H NMR δ 2.35 (s, 3 H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H); IR (neat) 2164 (weak), 1509, 816 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 242 (100, M^+), 115 (80).

(4-メトキシフェニル)エチニルヨージド **27c**: colorless crystals; mp 62-64 °C (dec); ^1H NMR δ 3.80 (s, 3 H), 6.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 7.38 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2159 (weak), 1603, 1507, 1293, 1252, 1173, 1022, 826 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 258 (100, M^+), 243 (51), 215 (28). Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{IO}$: C, 41.89; H, 2.73. Found: C, 41.74; H, 2.61.

(4-クロロフェニル)エチニルヨージド **27d**: colorless crystals; mp 86-87 °C (文献値[199] 84.7-85.0 °C); ^1H NMR δ 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2163 (weak), 1485, 1080, 1013, 824, 664, 519 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 264

(33, M^+), 262 (100, M^+).

(4-ブロモフェニル)エチニルヨージド **27e**: colorless crystals; mp 94-96 °C

(dec) (文献値[199] 93.8-94.0 °C); ^1H NMR δ 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2163 (weak), 1483, 1069, 1013, 820, 517 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 308 (95, M^+), 306 (100, M^+), 182 (26), 180 (24), 100 (81). Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrI}$: C, 31.31; H, 1.31. Found: C, 31.45; H, 1.23.

(4-メトキシカルボニルフェニル)エチニルヨージド **27f**: colorless crystals; mp 135-137 °C (dec); ^1H NMR δ 3.92 (s, 3 H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.99 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2170 (weak), 1725, 1701, 1603, 1437, 1279, 1107, 768 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 286 (79, M^+), 255 (100), 227 (34). Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{IO}_2$: C, 41.99; H, 2.47. Found: C, 41.88; H, 2.37.

(4-シアノフェニル)エチニルヨージド **27g**: colorless needles; mp 169-171 °C (dec); ^1H NMR δ 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2234, 2166, 1599, 1497, 1404, 841, 556 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 253 (100, M^+). Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_4\text{IN}$: C, 42.72; H, 1.59; N, 5.54. Found: C, 42.98; H, 1.47; N, 5.49.

(4-ニトロフェニル)エチニルヨージド **27h**: colorless crystals; mp 181-183 °C (dec) (文献値[199] 181-182 °C); ^1H NMR δ 7.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H), 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2170, 1507, 1341, 853, 749, 687 cm^{-1} ; MS m/z 273 (100, M^+), 243 (27).

1-ヨード-1-オクチン **27i**: colorless oil[197]; ^1H NMR δ 0.85-0.92 (m, 3 H), 1.2-1.6 (m, 8 H), 2.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 2 H); IR (neat) 2188 (weak), 1456, 1429, 1379, 1325, 725 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 236 (7, M^+), 207 (9), 180 (14), 165 (71), 79 (100).

(2,4,6-トリメチルフェニル)エチニルヨージド **27j**: colorless plates; mp 89 °C (dec) (文献値[177]) 90-91 °C); ^1H NMR δ 2.27 (s, 3 H), 2.39 (s, 6 H), 6.85 (s, 2 H); IR (neat) 2911, 2149, 1607, 857, 725 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 270 (100, M^+), 255 (11), 128 (87).

フェニルエチニルクロリド **29a**: colorless oil[193]; ^1H NMR δ 7.25-7.35 (m, 3 H),

7.41-7.47 (m, 2 H); IR (neat) 2224, 1489, 1445, 754, 689, 656 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 138 (34, M^+), 136 (100, M^+), 101 (40).

ビス(*p*-トルエンスルフィン酸)銅(II) **17b** の調製

塩基性炭酸銅(approx. $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 12.0 g, 0.05 mol)と過剰の *p*-トルエンスルフィン酸ナトリウム(46.9 g, 0.30 mol)を THF(100 mL)に加え、室温で終夜攪拌した。不溶性の粉末を濾取、THF で繰り返し洗浄後に室温で真空乾燥した。得られた緑白色の粉末を、それ以上の精製は行わずに以下の反応に用いた。

ヨードアルキン **27** と **17b** の縮合によるアルキニルスルホン **30** の合成

a) 別調製した **17b** を用いる方法

ヨードアルキン **27**(1.0 mmol)、**17b** (0.3 g, 0.7 mmol) を THF(3 mL)に加え、超音波を4時間照射した。混合物を THF(10 mL)で希釈し、セライト層を通して濾過、減圧下に溶媒を留去した。残渣をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒を溶離液としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、アルキニルスルホン **30** を得た。

b) 系中でアレーンスルフィン酸銅(II)を調製する方法

操作は上に準じるが、**17b** の代わりに塩基性炭酸銅(0.08 g, 0.34 mmol)およびアレーンスルフィン酸(1.34 mmol)を用いた。

4-メチルフェニル(フェニルエチニル)スルホン **30a**: colorless needles; mp 85-86 °C (文献値[200] 82-83 °C); ^1H NMR δ 2.47 (s, 3 H), 7.31-7.55 (m, 7 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); IR (KBr) 2182, 1329, 1156, 1084, 850, 681, 552 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 256 (29, M^+), 192 (79), 139 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$: C, 70.29; H, 4.72. Found: C, 70.26; H, 4.58.

(4-メトキシカルボニルフェニル)エチニル(4-メチルフェニル)スルホン **30f**: colorless crystals; mp 146-148 °C; ^1H NMR δ 2.48 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz,

2 H); IR (KBr) 2184, 1329, 1156, 1184, 851, 681, 552 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 314 (32, M^+), 283 (16), 250 (35), 219 (38), 139 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$: C, 64.95; H, 4.49. Found: C, 64.79; H, 4.45.

(4-シアノフェニル)エチニル(4-メチルフェニル)スルホン **30g**: colorless plates; mp 143-144 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR δ 2.49 (s, 3 H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.60-7.70 (m, 4 H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2230, 2186, 1341, 1157, 1082, 812, 666, 590 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 281 (17, M^+), 217 (55), 139 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: C, 68.31; H, 3.94; N, 4.98. Found: C, 68.30; H, 3.79; N, 5.08.

4-メチルフェニル((4-ニトロフェニル)エチニル)スルホン **30h**: colorless crystals; mp 166-167 $^{\circ}\text{C}$ (dec); ^1H NMR δ 2.49 (s, 3 H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 8.24 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2186, 1539, 1348, 1157, 1086, 868, 711, 540 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 301 (25, M^+), 237 (34), 189 (21), 139 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$: C, 59.79; H, 3.68; N, 4.65. Found: C, 59.95; H, 3.70; N, 4.60.

4-メチルフェニル(1-オクチニル)スルホン **30i**: colorless oil[201]; ^1H NMR δ 0.82-0.90 (m, 3 H), 1.2-1.4 (m, 6 H), 1.5-1.6 (m, 2 H), 2.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); IR (neat) 2930, 2201, 1597, 1331, 1161, 1090, 679, 547 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 264 (1, M^+), 139 (54), 91 (100), 67 (98).

4-メチルフェニル((2,4,6-トリメチルフェニル)エチニル)スルホン **30j**: colorless crystals; mp 94-95 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR δ 2.28 (s, 3 H), 2.31 (s, 6 H), 2.47 (s, 3 H), 6.85 (s, 2 H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2163, 1331, 1159, 1086 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 298 (95, M^+), 219 (73), 143 (95), 128 (100). Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{S}$: C, 72.45; H, 6.08. Found: C, 72.50; H, 6.09.

フェニル(フェニルエチニル)スルホン **30n**: colorless crystals; mp 70-72 $^{\circ}\text{C}$ (文献値[200] 70-72 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR δ 7.33-7.71 (m, 8 H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2186, 1325, 1159, 1086, 855, 727, 687, 658, 575, 542 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 242 (24,

M^+), 178 (100), 125 (64).

1-ナフチル(フェニルエチニル)スルホン **30o**: colorless crystals; mp 141-143 °C (dec); 1H NMR δ 7.20 (m, 8 H), 7.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 8.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 8.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H); IR (KBr) 2180, 1329, 1165, 1132, 851, 768, 735, 579, 498 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 292 (1, M^+), 228 (100), 226 (52). Anal. Calcd for $C_{18}H_{12}O_2S$: C, 73.95; H, 4.14. Found: C, 74.25; H, 4.06.

4-アセトアミドフェニル(フェニルエチニル)スルホン **30p**: colorless crystals; mp 136-137 °C; 1H NMR δ 2.24 (s, 3 H), 7.32-7.55 (m, 5 H), 7.63 (br s, 1 H), 7.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 8.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H); IR (KBr) 3360, 2180, 1690, 1530, 1325, 1154, 1086, 850 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 299 (33, M^+), 257 (25), 193 (100). Anal. Calcd for $C_{16}H_{13}NO_3S$: C, 63.95; H, 4.34; N, 4.43. Found: C, 63.68; H, 4.27; N, 4.44.

4-ニトロフェニル(フェニルエチニル)スルホン **30q**: colorless crystals; mp 136-138 °C; 1H NMR δ 7.36-7.46 (m, 3 H), 7.49-7.59 (m, 2 H), 8.29 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 8.46 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2184, 1532, 1345, 1159, 1086, 685, 536 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 287 (33, M^+), 223 (14), 176 (22), 89 (100). Anal. Calcd for $C_{14}H_9NO_4S$: C, 58.53; H, 3.16; N, 4.88. Found: C, 58.45; H, 3.03; N, 4.74.

4-メチルフェニル((4-メチルフェニル)エチニル)スルホン **30r**: colorless needles; mp 104-106 °C (文献値[202] 100-101 °C); 1H NMR δ 2.37 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.36-7.44 (m, 4 H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); IR (KBr) 2180, 1331, 1159, 1086, 824, 671, 608, 550 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 270 (67, M^+), 206 (91), 191 (51), 139 (100). Anal. Calcd for $C_{16}H_{14}O_2S$: C, 71.08; H, 5.22. Found: C, 71.00; H, 5.17

反応速度の測定

全ての反応はアセトニトリル中、 40 ± 1 °C の油槽中にて行った。内部標準としてビフェニルを用いた。1-ブロモアルキンの 50%が変換されるまでに、5~7

回反応溶液の一部を採取し、1 : 1 ヘキサン／酢酸エチル混合溶媒で希釈、純水で二度洗浄してアセトニトリルを除去、不溶物を濾過で除いた後にガスクロマトフラフィーにより分析した。

1-ブロモアルキン **28** のヨウ素化における競争実験

二種類のブロモアルキン **28** (各 0.25 mmol) と内部標準(ビフェニルまたはシクロドデカン)をアセトニトリル(20 mL)に溶解させ、引き続き CuI (2.5 mmol)を加え 24±1 °C の油槽中で攪拌した。8 回以上反応溶液の一部を採取し、1 : 1 ヘキサン／酢酸エチル混合溶媒で希釈、純水で二度洗浄してアセトニトリルを除去、不溶物を濾過で除いた後にガスクロマトフラフィーにより分析した。

28a-c, e-h, m はパラクロロ体 **28d** と競争実験を行い、メタ、オルトクロロ体 **28k, l** は無置換体 **28a** と競走させた。各 $(k_X/k_H)_{\text{obs}}$ の値はガスクロマトグラフィーにおける内部標準と各臭化物のピークの面積比の変化を基に算出した。

参考文献・注釈

1. Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2174.
2. Lindley, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 40, 1433.
3. Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *J. Chem. Soc., Q. Rev.* **1965**, 19, 95.
4. Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1097.
5. a) Friedman, L.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2522.
b) Newman, M. S.; Phillips, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3667.
6. Newman, M. S.; Borden, H. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2525.
7. Couture, C.; Paine, A. J. *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 111.
8. Bruggink, A.; McKillop, A. *Tetrahedron* **1975**, 31, 2607.
9. Hurtley, W. R. H. *J. Chem. Soc.* **1929**, 1870.
10. a) Suzuki, H.; Yi, Q.; Inoue, J.; Kusume, K.; Ogawa, T. *Chem. Lett.* **1987**, 887.
b) Suzuki, H.; Watanabe, K.; Yi, Q. *Chem. Lett.* **1985**, 1779.
c) Osuka, A.; Kobayashi, T.; Suzuki, H. *Synthesis* **1983**, 67.
d) Suzuki, H.; Kobayashi, T.; Osuka, A. *Chem. Lett.* **1983**, 589.
e) Suzuki, H.; Kobayashi, T.; Yoshida, Y.; Osuka, A. *Chem. Lett.* **1983**, 193.
11. a) Pivsa-Art, S.; Fukui, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 2039.
b) Okuro, K.; Fruune, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7606.
12. a) Minami, T.; Isonaka, T.; Okada, Y.; Ichikawa, J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7009.
b) Sugai, S.; Ikawa, H.; Okazaki, T.; Akaboshi, S.; Ikegami, S. *Chem. Lett.* **1982**, 597.
13. Setsune, J.; Matsukawa, K.; Wakemoto, H.; Kitao, T. *Chem. Lett.* **1981**, 367
14. For example, Bacon, R. G. R.; Karim, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 272.
15. For example, Bacon, R. G. R.; Stewart, O. J. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4953.
16. Okuro, K.; Fruune, M.; Enna, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4716.
17. Price, R.; Yates, J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 1775.

- Connor, J. A.; Leeming, S. W.; Price, R. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1127 and refs cited therein.
18. Roling, P. V. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2421.
 19. Liss, T. A.; Baer, D. R. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 1328.
 20. a) Stepanov, B. I.; Mikheeva, S. V.; Andreeva, M. A. *Zh. Obshch. Khim.* **1970**, *40*, 2292; *J. Gen. Chem. USSR* **1970**, *40*, 2280.
b) Andreeva, M. A.; Stepanov, B. I. *Zh. Org. Khim.* **1969**, *5*, 140; *Chem. Abstr.* **1969**, *70*, 87361k.
 21. Substitution with halogen and pseudo halogen: a) Suzuki, H.; Kondo, A.; Inouye, M.; Ogawa, T. *Synthesis* **1986**, 121.
b) Suzuki, H.; Kondo, A.; Ogawa, T. *Chem. Lett.* **1985**, 411.
c) Suzuki, H.; Miyoshi, K.; Shinoda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1765.
d) Suzuki, H.; Shinoda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 321.
e) Suzuki, H.; Shinoda, M. *Synthesis* **1977**, 640.
f) Suzuki, H.; Hanafusa, T. *Synthesis* **1974**, 53.
 22. Substitution with charcogenates: a) Suzuki, H.; Yoshinaga, M.; Takaoka, K.; Hiroi, Y. *Synthesis* **1985**, 497.
b) Suzuki, H.; Matuoka, T.; Ohtsuka, I.; Osuka, A. *Synthesis* **1985**, 499.
c) Suzuki, H.; Abe, H.; Ohmasa, N.; Osuka, A. *Chem. Lett.* **1981**, 1115.
d) Osuka, A.; Ohmasa, N.; Suzuki, H. *Synthesis* **1982**, 857.
e) Suzuki, H.; Abe, H.; Osuka, A. *Chem. Lett.* **1981**, 151.
f) Suzuki, H.; Abe, H.; Osuka, A. *Chem. Lett.* **1980**, 1363.
 23. a) Substitution with thiobenzoates: Osuka, A.; Ohmasa, N.; Uno, Y.; Suzuki, H. *Synthesis* **1983**, 68.
b) Cyclocondensation with thiobenzoates: Osuka, A.; Uno, Y.; Horiuchi, H.; Suzuki, H. *Synthesis* **1984**, 145.
 24. Substitution with phosphinates: Osuka, A.; Ohmasa, N.; Yoshida, Y.; Suzuki, H. *Synthesis* **1983**, 69.
 25. Intermolecular Hurtley-type cyclization: Suzuki, H.; Thiruvikraman, S. V.; Osuka, A. *Synthesis* **1984**, 616.
 26. Intramolecular cyclization: Osuka, A.; Mori, Y.; Suzuki, H. *Chem. Lett.* **1982**, 2031.

27. Substitution with CF_3 : Suzuki, H.; Yoshida, Y.; Osuka, A. *Chem. Lett.* **1982**, 135.
28. Mukhopadhyay, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 385.
29. Suzuki, H.; Abe, H. *Synthesis* **1995**, 763.
30. Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382.
31. Castro, C. E.; Havlin, R.; Honwad, V. K.; Malte, A.; Mojé, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6464.
32. Larock らが *N*-(2-ヨードベンジル)アミドを基質とした Pd 触媒下の分子間環化反応を報告している。
Larock, R. C.; Yum, E. K.; Doty, M. J.; Sham, K. K. C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3270.
Larock, R. C.; Berrios-Peña, N. G.; Fried, C. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2615.
Larock, R. C.; Berrios-Peña, N.; Narayanan, K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3447.
33. Rousselet, G.; Capdevielle, P.; Maumy, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6395.
34. For a survey, see: Mathison, I. W.; Solomons, W. E., "The Chemistry of Heterocyclic Compounds," vol. 38, Part II; Wiley, New York, 1980; p. 411.
35. Rosowsky, A.; Papathanasopoulos, N. *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 1272.
Gangjee, A.; Ohemeng, K. A.; Lin, F.-T.; Katoh, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 523.
36. Messmer, A.; Hajós, G.; Gelléri, A.; Radics, L. *Tetrahedron* **1986**, 42, 541
Deady, L. W.; Werden, D. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3930 and references cited therein.
Bates, M.-R. M.; Deady, L. W.; Mackay, M. F. *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 179.
37. Hinkle, J. S.; Lever, O. W., Jr. *Tetrahedron* **1988**, 44, 3391.
38. Deady, L. W.; Ganakas, A.-M.; Ong, B. H. *Aust. J. Chem.* **1989**, 42, 1029.
39. Teague, C. E., Jr.; Roe, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 688.
Also see Case, F. H. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 471.
40. Ikehara, M.; Shimizu, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1959**, 7, 501.
41. Johnson, F.; Nasutavicus, W. A. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3953.
42. Osborn, A. R.; Schofield, K.; Short, L. N. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4191.
Kametani, T.; Kigasawa, K.; Hiiragi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1967**, 15, 704.
Sanders, G.M.; van Dijk, M.; den Hertog, H. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1974**,

93, 198.

Bartmann, W.; Konz, E.; Rüger, W. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 677.

43. Kimoto, S.; Okamoto, M.; Nogimori, K.; Usami, H. *薬学雑誌* **1976**, *96*, 154.

44. Okano, T.; Goya, S.; Tsuda, Y. *薬学雑誌* **1966**, *86*, 544.

Goya, S.; Takadate, A.; Tanaka, T.; Tsuruta, Y.; Ogata, H. *薬学雑誌* **1980**, *100*, 819.

Zdrojewski, T.; Jończyk, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 12439.

45. Andronova, N. A.; Smirnov, L. D.; Lezina, V. P.; Dyumaev, K. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1972**, 502; *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 48164y.

46. Kikuchi, K.; Maki, Y.; Nomata, E.; Tada, K. *Chem. Lett.* **1978**, 677.

47. Strauss, M. J.; Bard, R. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3600.

48. Boyd, G. V.; Lindley, R. F.; Nicolaou, G. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1105.

49. Liepa, A. J. *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 1391.

50. Suzuki, H.; Abe, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6116.

51. For a recent review, see: Hazai, L. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1991**, *52*, 155.

Hazai, L. *ACH Models Chem.* **1996**, *133*, 505.

52. Boyer, J. H.; Wolford, L. T. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1297.

53. Wei, C.; Yu, W.; Chou, P.; Hung, F.; Chang, C.; Lin, T. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 1053.

54. Bodor, N.; Dewar, M. J. S.; Harget, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2929.

55. McCorkindale, N. J.; McCulloch, A. W. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 4653.

56. a) Jones, D. W. *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 1729

b) Evans, D. A.; Smith, G. F.; Wahid, M. A. *J. Chem. Soc. (B)* **1967**, 590.

57. Katritzky, A. R.; Lagowski, J. M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1963**, *1*, 339.

58. Mruk, N. J.; Tieckelmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1209.

59. Kreighbaum, W. E.; Kavanaugh, W. F.; Comer, W. T.; Deitchman, D. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1131.

60. a) Castedo, L.; Estévez, R. J.; Saá, J. M.; Suau, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1469.

b) Castedo, L.; Estévez, R. J.; Saá, J. M.; Suau, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**,

19, 1319.

61. Elliott, Jr., I. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, 9, 853.
62. Plieninger, H.; Müller, W.; Weinerth, K. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 667.
63. Tikk, I.; Deák, G.; Sohár, P.; Tamás, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 273.
64. Hazai, L.; Deák, G.; Tóth, G.; Volford, J.; Tamás, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 49.
65. a) Tikk, I.; Deák, G.; Tamás, J. *Acta Chim. Hung.* **1988**, 125, 289.
b) Tikk, I.; Deák, G.; Sohár, P.; Tamás, J. *J. Chem. Res. (M)* **1987**, 1101.
c) Deák, G.; Hazai, L.; Tóth, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, 14, 583.
66. Venkov, A. P.; Lukanov, L. K.; Mollov, N. M. *Synthesis* **1982**, 486.
67. Le Count, D. J.; Pearce, R. J.; Marson, A. P. *Synthesis* **1984**, 349.
68. Kreighbaum, W. E.; Kavanaugh, W. F.; Comer, W. T. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, 10, 317.
69. Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833.
70. Tóth, G.; Hazai, L.; Deák, G.; Duddeck, H.; Kühne, H.; Hricovini, M. *Tetrahedron* **1988**, 44, 6861.
71. Hartzler, H. D. in "The Chemistry of Cyano Group," ed Rappoport, Z.; John Wiley & Sons; New York; 1970, chap. 11, p. 671.
72. Yamada, S.; Kasai, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1595.
73. Suzuki, H.; Abe, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6239.
74. For example, Sato, M.; Yokoyama, M. *Makromol. Chem.* **1984**, 185, 629.
Vennstra, G. E.; Zwaneburg, B. *Synthesis* **1975**, 519.
75. Robello, D. R.; Ulman, A.; Urankar, E. J. *Macromolecules* **1993**, 26, 6718.
Srinivasan, K. V.; Kumar, S. M.; Ayyangar, N. R. *Synthesis* **1992**, 825.
Ulman, A.; Urankar, E. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4691.
Sato, M.; Kondo, H.; Yokoyama, M. *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1982**, 3, 821.
76. Kada, R.; Knoppová, V.; Kováč, J.; Balag, M. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1980**, 45, 2360.
Spinelli, D.; Consiglio, G. *J. Chem. Soc., Parkin Trans. 2* **1975**, 989.
Roblin, R. O. Jr.; Williams, J. H.; Anderson, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 1930.

- Holt, S.; Mason, F. A. *J. Chem. Soc.* **1931**, 377.
77. Nefedov, V. A.; Tarygina, L. K.; Kryuchkova, L. V.; Ryabokobylko, Yu. S. *Zh. Org. Khim.* **1981**, *17*, 570; *J. Org. Chem. USSR* **1981**, *17*, 487.
Nefedov, V. A.; Tarygina, L. K. *Zh. Org. Khim.* **1976**, *12*, 1763; *J. Org. Chem. USSR* **1976**, *12*, 1730.
78. Kice, J. L.; Bowers, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 605.
79. Tamaru, Y.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4527.
Selke, R.; Thiele, W. *J. Prakt. Chem.* **1971**, *313*, 875.
Garves, K. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3273.
Deacon, G. B.; Felder, P. W. *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 549.
80. Bertz, S. H.; Dabbagh, G. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 3488.
81. Nefedov, V. A.; Kryuchkova, L. V. *Zh. Org. Khim.* **1977**, *13*, 1732; *J. Org. Chem. USSR* **1977**, *13*, 1601.
von Meyer, E. *J. Prakt. Chem.* **1901**, *63*, 167.
see also: Natarajan, C.; Athappan, P. R. *Indian J. Chem.* **1988**, *27A*, 691.
Natarajan, C.; Athappan, P. R. *Indian J. Chem.* **1977**, *15A*, 1102.
82. For recent reviews, see: a) Schank, K., "The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides," ed Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M.; Wiley, New York, 1988, chap. 7
b) Schank, K., "Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)," 4th ed., ed Klamann, D.; Thieme, Stuttgart; 1985, vol. E11, p. 1132.
83. For a survey, see Truce, W. E.; Klinger, T. C.; Brand, W. W., "Organic Chemistry of Sulfur," ed Oae, S.; Plenum Press, New York, 1977; chap. 10, p. 527.
84. Ueda, M.; Uchiyama, K.; Kano, T. *Synthesis* **1984**, 323.
Graybill, B. M. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2931.
85. Suzuki, H.; Abe, H. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3413.
86. For general survey of thiocyanates, see: a) Hogg, D. R., "Comprehensive Organic Chemistry," vol. 3, ed Jones, D. N.; Pergamon Press, Oxford; 1979; p. 302.
b) Guy, R. G., "The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives," ed Patai, S.; John Wiley & Sons, Chichester; 1977, chap. 18, p. 819-886.
c) Bacon, R. G. R. "Organic Sulfur Compounds," chap. 27; ed Kharasch, N., Pergamon Press, New York; 1961 vol. 1, pp. 306.
d) Bögemann, M., Petersen, S., Schultz, O-E. and Söll, H. "Methoden der

- Organischen Chemie (Houben-Weyl)," bd. 9, ed Müller, E.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart; 1955, pp. 856-867.
87. a) 春沢、塩入 有機合成化学協会誌, **1981**, 39, 741.
 b) Knoke, D., Kottke, K. and Pohloudek-Fabini, R. *Pharmazie*, **1977**, 32, 195.
 c) Kodomari, M.; Kuzuoka, T.; Yoshitomi, S. *Synthesis*, **1983**, 141.
 88. Schulze, B., Mühlstädt, M., Schubert, I. *Z. Chem.* **1979**, 19, 41.
 89. Reid, E. E. "Organic Chemistry of Bivalent Sulfur," Chemical Pub. Co.; 1966, vol. 6, chap. 1.
 90. Fujiki, K.; Nishio, T.; Omote, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 614.
 91. Rosenmund, K. W.; Harms, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1920**, 53, 2226.
 92. Clark, J. H.; Jones, C. W.; Duke, C. V. A.; Miller, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 81.
 93. 佐々木、滝沢、梅本、松浦 日本化学会誌, **1977**, 983.
 Misumi, S.; Aihara, M.; Kinoshita, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 127.
 94. Wood, J. L. *Org. React.* **1946**, 3, 240.
 95. Bacon, R. G. R.; Guy, R. G. *J. Chem. Soc.* **1960**, 318.
 96. a) Woodgate, P. D.; Lee, H. H.; Rutledge, P. S.; Cambie, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1531.
 b) Uemura, S.; Onoe, A.; Okazaki, H.; Okano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, 48, 619.
 97. Toste, F. D.; De Stefano, V.; Still, I. W. *J. Synth. Commun.* **1995**, 25, 1277.
 98. a) Dienske, J. W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1931**, 50, 21.
 b) Gattermann, L.; Haussknecht, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 738.
 c) Billeter, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, 7, 1753.
 99. Katritzky, A. R.; Thind, S. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 865.
 100. Miller, J.; Parker, A. J.; Bolto, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 93.
 101. For recent progress, see:
 - a) Kagabu, S.; Sawahara, K.; Maehara, M.; Ichihashi, S.; Saito, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 784.
 - b) Han, G.; Wen, H. *Chin. Chem. Lett.* **1991**, 2, 843; *Chem. Abstr.* **1992**, 116, 173664m.
 - c) Harusawa, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 447.

102. a) Uemura, S.; Uchida, S.; Okano, M.; Ichikawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3254.
 b) Taylor, E. C.; Kienzle, F. *Synthesis* **1972**, 38.
103. Takagi, K.; Takachi, H.; Hayama, N. *Chem. Lett.* **1992**, 509.
104. a) 大饗、栗栖 化学 **1971**, 25, 52.
 b) Pawlenko, S; p. 1112 in ref 82b.
105. Kice, J. L.; Rogers, T. E.; Warheit, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8020.
106. Weinder, J. P.; Block, S. S. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 671 and refs cited therein.
107. Woodward, R. B.; Pachter, I. J.; Scheinbaum, M. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1137.
 Weinder, J. P.; Block, S. S. *Synthesis* **1970**, 583.
108. a) Sato, R.; Goto, T.; Takikawa, Y.; Takizawa, S. *Synthesis* **1980**, 615.
 b) Spring, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, *7*, 1157.
109. Paine, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1496.
110. Aalten, H. L.; van Koten, G.; Grove, D. M.; Kuilman, T.; Piekstra, O. G.; Hulshof, L. A.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5565.
111. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., "Purification of Laboratory Chemicals," 3rd ed; Pergamon Press, New York; 1988.
112. Brown, H. C.; Heim, P.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1637.
113. Kaiser, E. M.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3402.
114. Suzuki, H. *Org. Synth. Coll. Vol. 6* **1988**, 700.
115. Reich, S. H.; Fuhry, M. A. M.; Nguyen, D.; Pino, M. J.; Welsh, K. M.; Webber, S.; Janson, C. A.; Jordan, S. R.; Matthews, D. A.; Smith, W. W.; Bartlett, C. A.; Booth, C. L. J.; Herrmann, S. M.; Howland, E. F.; Morse, C. A.; Ward, R. W.; White, J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 847.
116. Aboutayab, K.; Caddick, S.; Jenkins, K.; Joshi, S.; Khan, S. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11329.
117. Matsuyama, H.; Matsumoto, M.; Kobayashi, M.; Minato, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1139.
118. Uchida, Y. and Kozuka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 1183.
119. Miller, S. I.; Dickstein, J. I. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 358.
120. Dickstein, J. I.; Miller, S. I. "The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond,"

- ed S. Patai; John Wiley & Sons, New York; 1978, Part 2, chap. 19.
121. Nef, J. V.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1899**, 308, 264.
 122. Grignard, V.; Perrichon, H. *Ann. Chim.* **1926**, 5, 5.
 123. Ott, E.; Dittus, G. *Chem. Ber.* **1943**, 76, 80.
 124. a) Ziegler, G. R.; Welch, C. A.; Orzech, C. E.; Kikkawa, S.; Miller, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1648.
b) Miller, S. I.; Orzech, C. E.; Welch, C. A.; Ziegler, G. R.; Dickstein, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 2020.
 125. Tanaka, R.; Miller, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 1753.
 126. Dabdoub, M. J.; Comasseto, J. V.; Braga, A. L. *Synth. Commun.* **1988**, 18, 1979.
 127. Viehe, H. G.; Franchimont, E. *Chem. Ber.* **1962**, 95, 319.
 128. Viehe, H. G.; Reinstein, M. *Angew. Chem.* **1964**, 76, 537.
 129. de Crouette, H.; Janousek, Z.; Pongo, L.; Merényi, R.; Viehe, H. G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, 127, 745.
 130. Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Zh. Obshch. Khim.* **1962**, 32, 2387; *Chem. Abstr.* **1963**, 58, 9115b.
 131. Sinyashin, O. G.; Zubanov, V. A.; Pozdeev, O. K.; Gil'manova, G. Kh.; Batyeva, É. S.; Pudovik, A. N. *Zh. Obshch. Khim.* **1990**, 60, 1236; *J. Gen. Chem. USSR* **1990**, 60, 1102.
 132. Issleib, K.; Harzfeld, G. *Chem. Ber.* **1962**, 95, 268.
 133. Sturtz, G.; Charrier, C.; Normant, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 1707.
 134. a) Vikhрева, L. A.; Pudova, T. A.; Babasheva, K. K.; Darisheva, A. M.; Matrosov, E. I.; Godovikov, N. N.; Kabachnik, M. I. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1984**, 274, 822; *Dokl. Chem.* **1984**, 274, 43.
b) Godovikov, N. N.; Vikhрева, L. A.; Babasheva, K. K.; Darisheva, A. M.; Matrosov, E. I.; Kabachnik, M. I. *Izv. Akad. Nauk USSR, Ser., Khim.* **1983**, 1662; *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1984**, 1510.
 135. Tanaka, R.; Zheng, S.; Kawaguchi, K.; Tanaka, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1980**, 1714.
 136. Khachatryan, R. A.; Sayadyan, S. V.; Indzhikyan, M. G. *Zh. Obshch. Khim.* **1990**, 60, 308; *J. Gen. Chem. USSR* **1990**, 60, 263.

- Wolf, V.; Block, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 637, 119.
137. Dickstein, J. I.; Miller, S. I. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2175.
138. For metal-catalyzed coupling reactions of 1-haloalkynes, see Sonogashira, K. "Comprehensive Organic Synthesis," ed Trost, B. M.; Fleming, I.; Pattenden, G.; Pergamon Press, New York; 1991, vol. 3, chap. 2.4 and 2.5. See also references 119 and 120.
139. Chodkiewicz, W.; Cadiot, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 5, 298.
Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. Paris* **1957**, 2, 819.
140. Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2763.
Barbu, E.; Tsibouklis, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5023.
141. Cai, C.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 2053 and references cited therein.
Mhaskar, S. Y.; Lakshminarayana, G. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2001.
142. Kang, S.; Kim, W.; Jiao, X. *Synthesis* **1998**, 1252.
Tanaka, H.; Yamada, H.; Matsuda, A.; Takahashi, T. *Synlett* **1997**, 381.
Danishefsky, S. J.; Shair, M. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 16.
Anthony, J.; Boldi, A. M.; Rubin, Y.; Hobi, M.; Gramlich, V.; Knobler, C. B.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 13.
Beaudet, I.; Parrain, J.-L.; Quintard, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3647.
Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5359.
143. Hayashi, T.; Konishi, M.; Okamoto, Y.; Kabeta, K.; Kumada, M. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3772.
144. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 972.
Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437.
145. Vettel, S.; Vaupel, A.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7473.
Yeh, M. C. P.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4799.
Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117.
146. Hara, R.; Liu, Y.; Sun, W.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4103.
147. Vikhreva, L. A.; Darisheva, A. M.; Bubnov, N. N.; Godovikov, N. N.; Kabachnik, M. I. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1987**, 686; *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1987**, 626.
148. 求核種のカルコゲナートを発生、あるいは安定化させるために銅を用いて

いる例がある。

- Braga, A. L.; Reckziegel, A.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 393.
- Haas, A.; Krächter, H.-U. *Chem. Ber.* **1988**, 121, 1833.
149. Lang, H.; Köhler, K.; Blau, S. *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 143, 113.
150. For conservative method, see Miller, S. I.; Ziegler, G. R.; Wieleseck, R. *Org. Synth., Coll. Vol. 5* **1973**, 921 and references cited therein.
151. Ratovelomanana, V.; Rollin, Y.; Gébéhenne, C.; Gosmini, C.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4777.
152. Grandjean, D.; Pale, P.; Chucho, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3529.
153. Bonnet, B.; Le Gallic, Y.; Plé, G.; Duhamel, L. *Synthesis* **1993**, 1071.
154. Brunel, Y.; Rousseau, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2619 and references cited therein.
155. Correia, J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4555.
156. a) Hofmeister, H.; Annen, K.; Laurent, H.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 727.
- b) Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 909.
157. Abe, H.; Suzuki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, in press.
158. Truchet, R. *Ann. Chim.* **1931**, 16, 309.
159. Murray, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 2662.
160. Huang, D. F.; Shen, T. Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4477.
- Altenbach, H.-J.; Constant, D.; Martin, H.-D.; Mayer, B.; Müller, M.; Vogel, E. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 791.
- Azzena, U.; Cossu, S.; De Lucchi, O.; Licini, G.; Pasquato, L.; Valle, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1990**, 120, 557.
161. Hlasta, D. J.; Ackerman, J. H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6184.
- Eisch, J. J.; Hallenbeck, L. E.; Lucarelli, M. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4095.
162. De Lucchi, O.; Pasquato, L. *Tetrahedron* **1988**, 44, 6755.
163. Trost, B. M.; Sorum, M. T.; Chan, C.; Harms, A. E.; Rühler, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 698.
- Xiang, J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11986.
- Xiang, J. S.; Mahadevan, A.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4284.

164. Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6951.
165. Cossu, S.; De Lucchi, O.; Fabris, F.; Ballini, R.; Bosica, G. *Synthesis* **1996**, 1481.
166. Truce, W. E.; Hill, H. E.; Boudakian, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2760.
167. Iwata, N.; Morioka, T.; Kobayashi, T.; Asada, T.; Kinoshita, H.; Inomata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1379.
- Lee, J. W.; Kim, T. H.; Oh, D. Y. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2633.
- Rajakumar, P.; Kannan, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 154-155; Back, T. G.; Krishna, M. V. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4265.
- Back, T. G.; Collins, S.; Kerr, R. G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3077.
- Miura, T.; Kobayashi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 438.
- Truce, W. E.; Wolf, G. C. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1727.
168. Clasby, M. C.; Craig, D. *Synlett* **1992**, 825-826; Lee, J. W.; Oh, D. Y. *Synlett* **1990**, 290.
169. Beccalli, E. M.; Manfredi, A.; Marchesini, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2372.
170. Tykwinski, R. R.; Williamson, B. L.; Fischer, D. R.; Stang, P. J.; Arif, A. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5235.
- Liu, Z-D.; Chen, Z-C. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 1997.
171. Waykole, L.; Paquette, L. A. *Org. Synth.* **1989**, *67*, 149.
172. Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J.-L. *Synthesis* **1989**, 787.
173. Philippe, J.-L.; Chodkiewicz, W.; Cadiot, P. *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. C* **1970**, *270*, 1419.
174. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.
175. Blomquist, A. T.; Buselli, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3883.
- Walling, C.; Briggs, E. R.; Wolfstirn, K. B.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1537.
176. Kice, J. L.; Pawlowski, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4898.
177. Verploegh, M. C.; Donk, L.; Bos, H. J. T.; Drenth, W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1971**, *90*, 765.
178. Arens, J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1963**, *82*, 183.
179. Viehe, H. G.; Delavarenne, S. Y. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1216.
180. Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123.

- Stang, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 274.
181. Garibina, V. A.; Dogadina, A. V.; Zakharov, V. I.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Zh. Obshch. Khim.* **1979**, *49*, 1964; *J. Gen. Chem. USSR* **1980**, *50*, 1728.
- Dickstein, J. I.; Miller, S. I. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2168.
- Fujii, A.; Miller, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3694.
- Tanaka, R.; Rodgers, M.; Simonaitis, R.; Miller, S. I. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 2651.
- Burt, D. W.; Simpson, P. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2872.
182. $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CSiMe}_3 + \text{CuBr}$ (1:1)[183] の CD_3CN 中の NMR スペクトルは以下の通り。 ^1H NMR δ 0.26 (s, 18 H); ^{13}C NMR δ 0.07, 115.48. 両スペクトルともブロードニングと低磁場シフトが見られる。 $\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{CSiMe}_3$ のみでは、 ^1H NMR δ 0.17 (s, 18 H); ^{13}C NMR δ 0.06, 113.80. **28d** の CD_3CN 中の NMR スペクトルにおいても 1 等量の CuBr の添加により、 ^1H スペクトルのブロードニングと sp 炭素のピークのわずかなシフト(δ 52.56, 79.59 \rightarrow 52.71, 79.69)が観測された。
183. CDCl_3 中の NMR スペクトル: Lang, H.; Köhler, K.; Zsolnai, L. *Chem. Ber.* **1995**, *128*, 519.
- C_6D_6 中の NMR スペクトル: Macomber, D. W.; Rausch, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5325.
184. Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3095.
185. Bunnett, J. F.; Creary, X.; Sundberg, J. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1707.
- Galli, C.; Gentili, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2013.
186. Scheme 13 を基に考えた場合 **38** に至るまでに三段階を経るから、その中の複数の段階の速度が互いに近く、さらに置換基から受ける影響が異なることで V 字型が現れたという解釈も否定できない。
187. Davies, D. I.; Hey, D. H.; Summers, B. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 2681.
- Hey, D. H.; Orman, S.; Williams, G. H. *J. Chem. Soc.* **1961**, 565.
188. Peregudova, S. M.; Denisovich, L. I.; Ustynyuk, N. A.; Leont'eva, L. I.; Vinogradova, V. N.; Filatova, T. V. *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.* **1995**, 2055.
189. "CRC Handbook of Chemistry and Physics," 73rd edition, ed Lide, D. R.; CRC Press, London; 1992.
190. Uemura, S.; Okazaki, H.; Onoe, A.; Okano, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*

1977, 676.

Uemura, S.; Onoe, A.; Okano, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 925.

191. Mochizuki, T.; Hayakawa, S.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 2317.

192. Rao, M. L. N.; Periasamy, M. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 2295.

193. Murray, R. E. *Synth. Commun.* **1980**, 10, 345.

194. Smiles, S.; Bere, C. M. *Org. Synth. Coll. Vol. 1* **1932**, 7.

195. Li, P.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4354.

196. Wilson, C. J.; Wenzke, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 2025.

197. Ricci, A.; Taddei, M.; Dembech, P.; Guerrini, A.; Seconi, G. *Synthesis* **1989**, 461.

198. Cohen, M. J.; McNelis, E. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 515.

199. Vaughn, T. H.; Nieuwland, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1207.

200. Liu, Z.; Chen, Z. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1997.

201. Iwata, N.; Morioka, T.; Kobayashi, T.; Asada, T.; Kinoshita, H.; Inomata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 1379.

202. Padmavathi, V.; Bhaskar Reddy, A. V.; Somasekhar Reddy, A.; Bhaskar Reddy, D. *Indian J. Chem., Sect. B* **1997**, 36B, 1062.

謝辞

本研究を行う場を与えて下さり、また長期にわたる御指導と御支援、御鞭撻を
たまわりました鈴木仁美教授に深く感謝申し上げます。

進学に伴い私の研究テーマが変わった後も研究方針に関わる重要な議論を頂き
ました田中和彦助教授に深く感謝申し上げます。

私の研究に関して終始熱心かつ親身な議論と、そして激励を頂きました俣野善
博助手、小松直樹助手に感謝申し上げます。

七年間の研究生生活の中において、私に有機合成を直接お教えいただいた諸先輩
方、支えとなった同級生、後輩諸氏、全ての鈴木研究室の同窓生の皆様に感謝
申し上げます。